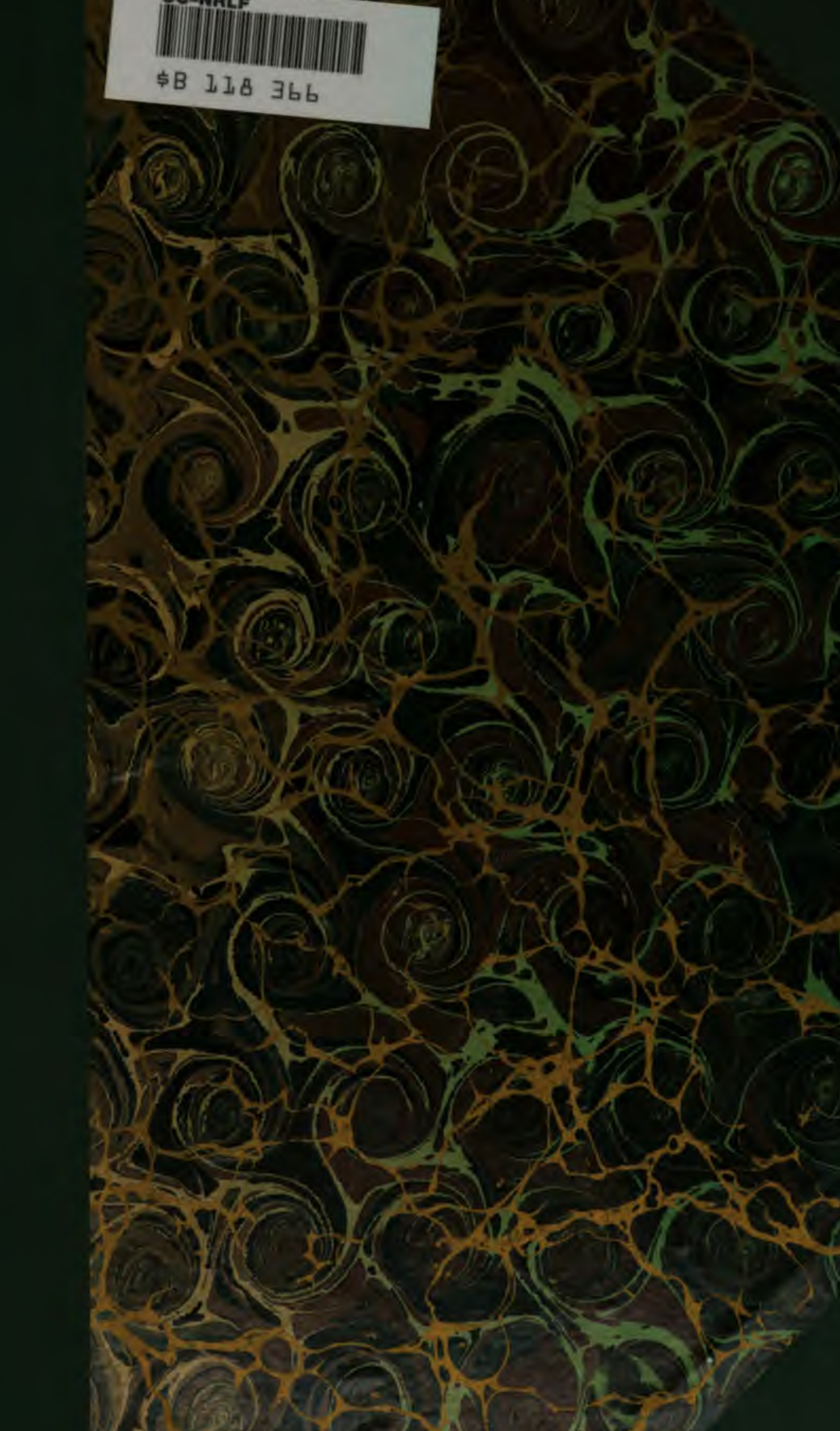
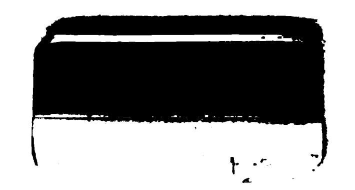





Ex-libris
Charles Atwood
Kofoid





KLINISCHE CHEMIE

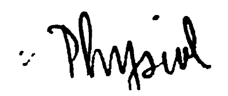
VON

PROFESSOR DR. MED. L. LICHTWITZ
ÄRZTLICHEM DIREKTOR AM STÄDTISCHEN KRANKENHAUS ZU ALTONA

MIT 13 TEXTFIGUREN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1918



DIESES BUCH WIDME ICH MEINEM LIEBEN VATER,

GEH. MED.-RAT DR. MED. J. LICHTWITZ,

MEINEM FÜHRER IN DIE ÄRZTLICHE PRAXIS UND
MEINEM VORBILD IN DER ÄRZTLICHEN KUNST,

ZUR FEIER SEINES 75. GEBURTSTAGES.



Vorwort.

Dieses Buch ist aus Vorlesungen hervorgegangen, die ich in den Jahren 1909—1914 unter der Ankündigung „Ausgewählte Kapitel aus der chemischen Pathologie“ an der Georg-August-Universität zu Göttingen gehalten habe. Obgleich das Wort „Klinische Chemie“ für die Bezeichnung der chemischen Untersuchungen der Se- und Exkrete in Gebrauch ist, habe ich es als Buchtitel gewählt, weil es meine Absicht ist, dem Studierenden und jüngeren Arzte von physiologischer und pathologischer Chemie (und physikalischer Chemie) gerade das zu übermitteln, was er zum völligen Verständnis der medizinischen Klinik braucht.

Als ein Bindeglied zwischen chemischem Unterricht und Klinik ist dieses Buch gedacht. Es enthält von dem ungeheuren Wissensstoff der beteiligten Gebiete nur einen Teil. Die Auswahl des Stoffes wird sehr wahrscheinlich nicht an allen Stellen die glücklichste sein, da es nicht möglich ist, alle Arbeiten mit der für eine ideale Auswahl hinreichenden Genauigkeit zu kennen.

Hierüber wie über die Subjektivität der Auffassung strittiger Fragen mögen die Fachgenossen entscheiden, deren Beurteilung ich das Buch vorlege.

Endlich ist es mir ein wahres Bedürfnis, meiner lieben und verehrten Freunde vom Göttinger Biochemischen Referierabend, der Herren W. Borsche, J. von Braun, Fr. Göppert, W. Heubner, A. Koch, O. Loeb†, A. Pütter, G. Tammann und R. Zsigmondy für die Belehrung, Anregung und Hilfe, die ich in 8jährigem engen Verkehr von ihnen erhalten habe, an dieser Stelle dankbar zu gedenken.

Altona, im April 1918.

L. Lichtwitz.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Erstes Kapitel.

Eiweißchemie, Eiweißverdauung, Eiweißab- und -umbau 1

Aminosäuren. — Farbenreaktionen der Eiweißkörper und Aminosäuren. — Peptidbindung, Biuretreaktion, amphotere Natur der Eiweißkörper. — Formoltitration. — Albumosen, Peptone. — Kernbildung im Eiweißmolekül. — Einteilung und Mannigfaltigkeit der Eiweißkörper. — Eiweißfermente, Eiweißverdauung. — Ernährung mit vollständigem abgebautem Eiweiß. Bildung von arteigenem Eiweiß. — Eiweißumsatz und Eiweißzufuhr. Vorratseiweiß. — Eiweiß im Kraft- und Ernährungsstoffwechsel. Exogener und endogener Eiweißstoffwechsel. — Arteigenes Eiweiß und parenterale Eiweißernährung.

Zweites Kapitel.

Eiweißernährung. Künstliche Ernährung, Nahrungshormone (akzessorische Nahrungsstoffe) 16

Verbrauch an Nahrungseiweiß. Abnutzungsquote. — Spezifisch-dynamische Wirkung. — Biologische Wertigkeit der Eiweißkörper, Eiweißminimum. — Ernährung mit unvollständigen Eiweißkörpern. — Künstliche Ernährung. Wachstumssubstanz, Nahrungshormone (akzessorische Nahrungsstoffe).

Drittes Kapitel.

Hunger. Toxogener Eiweißzerfall. Fieber. Eiweißmast 28

Viertes Kapitel.

Auf- und Abbau der Aminosäuren. Harnstoff. Kreatin und Kreatinin. Proteïnogene Amine 35

Aminosäurenbildung im Tierkörper. — Harnstoffbildung. — Kreatin und Kreatinin. — Methylierungen im Tierkörper. — Reduktive, hydrolytische und oxydative Desaminierung der Aminosäuren. — Proteïnogene Amine.

Fünftes Kapitel.

Cystin. Aromatische Aminosäuren. Tryptophan 45

Cystinurie. — Alkaptonurie. — Ochronose. — Chromogene Aminosäuren und chromogene Fermente. — Die physiologische und pathologische Chemie des Hautpigmentes. — Jodeiweißkörper. — Chemische Pathologie der Schilddrüse. — Das Tryptophan. Klinische Chemie des Indolrings.

Sechstes Kapitel.

Bence Jonesscher Eiweißkörper. Amyloid. Oxalsäurebildung und -ausscheidung 71

Siebentes Kapitel.

Die Nucleoproteïde 77

Zusammensetzung der Nucleoproteïde und die Bausteine der Nucleïnsäuren. — Die Diazoreaktion. — Chemie der Nucleïnsäure. — Physikalische Chemie

Seite

der Nucleïnsäuren, Eiterreaktion im Harn. — Aufbau der Nucleïnsäuren im Tierkörper. — Abbau der Nucleoproteïde im Magendarm. Fermente des Nucleïnstoffwechsels. — Harnsäure, Allantoin, Uricolyse. — Harnsäurebildung im Tierkörper. — Harnsäure, Purinbasen, Nucleoside im Blut. — Physikalische Chemie der Harnsäure und ihrer Salze. — Stoffwechsel bei der Gicht. — Bedeutung der Niere für die Entstehung der Gicht. — Fermentdynamische Grundlage zur Theorie der Gicht. Theorie der Gicht.

Achtes Kapitel.

Zuckerstoffwechsel. I. 100

Chemie der Monosaccharide. — Zuckerreaktionen. — Gärung. — Glucoside. Di- und Polysaccharide. — Glykogenbildung aus Zucker. — Blutzucker. — Leberdiastase. — Das Wesen der biochemischen Oxydation. Glykolyse. — Milchsäure, Lactacidogen und Muskelkontraktion. — Rolle der Aldehyde im intermediären Zuckerstoffwechsel. — Zuckerbildung aus Eiweiß. — Zuckerbildung aus Fett.

Neuntes Kapitel.

Zuckerstoffwechsel. II. 131

Glykosurie. — Phlorrhizinglykosurie. — Der renale Diabetes des Menschen. — Pankreasdiabetes. — Einfluß des Nervensystems und der endokrinen Drüsen auf den Zuckerstoffwechsel. — Der Diabetes melitus.

Zehntes Kapitel.

Lävulosurie. Lactosurie. Pentosurie 155

Elftes Kapitel.

Die Fette 159

Chemie der Fette. — Fettresorption. Lipasen. — Depotfett. Zellfett. — Fettbildung aus Kohlehydrat. — Fettbildung aus Eiweiß. Fettige Degeneration, Fettinfiltration, Fettphanerose. — Fettsucht. — Phosphatide. — Phosphatidsynthese im Tierkörper. — Cholesterin.

Zwölftes Kapitel.

Die Acidose 176

Physikalisch-chemische Vorbemerkungen. — Die neutrale Reaktion des Blutes und die Vorrichtungen zur Erhaltung dieser Reaktion. Das allgemeine Ionengleichgewicht im Stoffwechsel. Ammoniakbildung. Endzustände im Stoffwechsel. — Die Acetonkörper. — Die Muttersubstanzen der Acetonkörper. Abbau der Fettsäuren. Acetonkörperbildung aus Aminosäuren. — Bildung von Acetonkörpern durch Synthese. — Antiketogene Stoffe. — Lipämie. — Coma diabeticum. — Messung der Acidose.

Dreizehntes Kapitel.

Blutgerinnung. Hämolyse. Eisenstoffwechsel. Chemie der Anämien . . . 199

Blutgerinnung. — Blutregeneration. Hämolyse. — Paroxysmale Hämoglobinurie. — Marschhämoglobinurie. — Eisenstoffwechsel. — Chemische Genese von Anämien. — Der Stoffwechsel bei Blutkrankheiten.

Vierzehntes Kapitel.

Hämoglobin. Porphyrine. Gallenfarbstoff. Urobilinogen. Urobiline 225

Chemie des Hämoglobins. — Hämoglobin und Sauerstoff. Oxyhämoglobin. Methämoglobin. — Hämatoidin. Hämatome, Hämochromatose. — Porphyrine. Porphyrinurien. Photosensibilierung durch Porphyrine. — Gallenfarbstoff. — Urobilinogen. Urobiline.

Seite

Fünfzehntes Kapitel.

Die Leber 243

Ikterus. — Funktionsstörungen der Leber. — Funktionen bei Choledochusverschluß. — Leberexstirpation. — Ecksche Fistel. — Phosphorvergiftung. Akute gelbe Leberatrophie.

Sechzehntes Kapitel.

Die Niere. I. 255

Die Nierenarbeit. — Die Nierensekretion. — Der Diabetes insipidus. Beziehungen des Nervensystems und der endokrinen Drüsen zur Nierensekretion.

Siebzehntes Kapitel.

Die Niere. II. 270

Nierenfunktionen bei Nierenkrankheiten. — Der Reststickstoff. — Die Urämie. — Die Blutdrucksteigerung. — Das Ödem. — Die Albuminurie. — Die Eiweißreaktionen. — Die Harnzylinder. — Kolloidurie. — Niederschlagsbildung.

Achtzehntes Kapitel.

Steinbildung und Verkalkung 308

Neunzehntes Kapitel.

Exsudate, Transsudate. Cerebrospinalflüssigkeit. Sputum 313

Zwanzigstes Kapitel.

Der Verdauungstraktus 319

Physikalische Chemie der Salzsäurebildung im Magen. — Salzsäure und Eiweiß. Die Acidität des Mageninhalts. Die Sekretionsreize. — Pepsin. — Salzsäuredefizit. — Das Karzinom. Frühdiagnose des Magenkarzinoms. — Bakterielle Prozesse im Magen. — Magengeschwür. — Die Anomalien der Magensaftsekretion. — Die Selbstregulierung der Acidität des Magensaftes. — Pankreassekretion. Die Funktionen des Pankreas und ihre Prüfungen. — Pankreasnekrose. — Die Darmverdauung bei Gallenabschluß. — Die Darmdyspepsien. — Die gastrointestinale Autointoxikation.

Erstes Kapitel.

Eiweißchemie, Eiweißverdauung, Eiweißab- und Umbau.

Das Eiweiß nimmt in der Natur eine Sonderstellung ein. Es ist der wichtigste Bestandteil der Organismen, mit dem die Energieäußerungen, die wir Leben nennen, unlösbar verbunden sind. Die Kenntnis der Chemie und physikalischen Chemie der Eiweißkörper ist die Grundlage für das Verständnis vieler normaler und krankhafter Vorgänge.

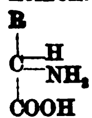
Aminosäuren.

Das Eiweiß bildet sehr große Moleküle; ihr Gewicht übertrifft das der Wasserstoffatome um das 10—20000fache. Von einer völligen Erkennung dieser riesigen Komplexe sind wir noch sehr weit entfernt. Aber die Fortschritte, die sich an die großen Namen Emil Fischer[1]), A. Kossel und Hofmeister[2]) knüpfen, sind von der größten Bedeutung. Die Zusammensetzung der Eiweißkörper hat man schon früh zu erforschen begonnen, indem man durch Kochen mit Säuren oder Laugen eine Zerlegung herbeiführte und unter den Bruchstücken nach chemischen Individuen suchte. Die Zerlegung, die auf diese Weise erfolgt, geht ebenso wie der fermentative Eiweißabbau, unter Aufnahme von Wasser vor sich und wird daher Hydrolyse genannt. Einzelne Spaltstücke oder Bausteine der Eiweißkörper lernte man auf diese Weise schon früh kennen. Aber die Mehrzahl, die sich durch größere Löslichkeit auszeichnete und spontan nicht krystallisierte, wurde erst bekannt, als Emil Fischer ein Eiweißhydrolysat mit seiner berühmten Estermethode behandelte, mit der es gelingt, in die Zusammensetzung der Eiweißkörper einen Einblick zu gewinnen. Zu einer Erkenntnis der quantitativen Zusammensetzung führt allerdings auch diese schwierig zu handhabende Methode nicht.

Die Spaltung der Eiweißkörper durch Kochen mit Salzsäure oder Schwefelsäure oder durch die Verdauungsfermente (Pepsin, Trypsin, Erepsin) führt zu Produkten, die sicher primär im Eiweißmolekül enthalten sind. Durch diese Eingriffe werden nur die Bindungen zwischen diesen Spaltprodukten gelöst. Die primären Spaltprodukte haben

[1]) Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. Berlin 1906.
[2]) Erg. d. Physiologie I. 1. 759. 1902.

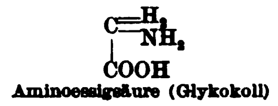
einen typischen Bau; sie sind Carbonsäuren, die in α-Stellung aminiert sind und daher α-Aminosäuren heißen.



Dieses substituierte α-C-Atom ist bei den in der Natur vorkommenden Aminosäuren, vom Glykokoll abgesehen, asymmetrisch; und die Aminosäuren sind daher, mit Ausnahme des Glykokolls, optisch aktiv. Die in der oben geschriebenen Formel unbestimmte Gruppe R kann in sehr mannigfaltiger Weise besetzt werden. Je nachdem ein Radikal der aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe eintritt, je nachdem dieses Radikal eine Oxy-, eine Carboxyl- oder eine zweite Aminogruppe trägt, ergeben sich weitere Körper.

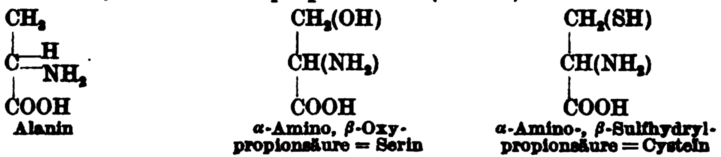
1. Aminosäuren der aliphatischen Reihe.

In der einfachsten Aminosäure ist das Radikal durch ein H-Atom ersetzt.



Aminoessigsäure (Glykokoll)

Diese Aminosäure nimmt, wie wir später sehen werden, eine Sonderstellung ein. Wir wollen daher alle anderen Aminosäuren von der nächsten homologen Säure, der α-Aminopropionsäure (Alanin) ableiten.



Alanin — α-Amino, β-Oxypropionsäure = Serin — α-Amino-, β-Sulfhydrylpropionsäure = Cystein

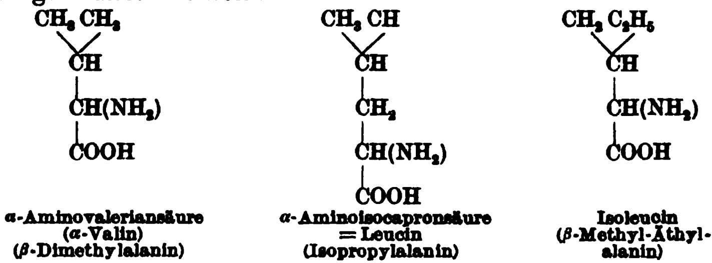
Das Cystein ist in der Form des Cystins in sehr vielen Eiweißkörpern enthalten.

$$
\begin{array}{lcl}
CH_2S & - & SCH_2 \\
| & & | \\
CH(NH_2) & & CH(NH_2) \\
| & & | \\
COOH & & COOH
\end{array}
$$

Cystin

Das Cystin bedingt den Schwefelgehalt der Eiweißkörper.

Von Alanin lassen sich ferner drei aliphatische Aminosäuren mit verzweigter Kette ableiten.



α-Aminovaleriansäure (α-Valin) (β-Dimethylalanin) — α-Aminoisocapronsäure = Leucin (Isopropylalanin) — Isoleucin (β-Methyl-Äthylalanin)

Aliphatische Aminodicarbonsäuren sind:

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array}$$

Asparaginsäure — Glutaminsäure

Aminosäuren mit mehr als einer Aminogruppe, **Diaminosäuren**, sind das **Arginin** (Guanidin-α-aminovaleriansäure),

$$HN{-}C\begin{array}{l} \diagup NH_2 \\ \diagdown N{-}H \end{array}\!\!{-}\begin{array}{l} CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array}$$

das beim Kochen mit Barytwasser **Ornithin** ($\alpha.\delta$-Diaminovaleriansäure) gibt

$$\begin{array}{l} CH_2(NH_2) \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array}$$

und dessen nächst höhere homologe Säure, das **Lysin** ($\alpha.\varepsilon$-Diaminocapronsäure).

$$\begin{array}{l} CH\ (NH_2) \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array}$$

Durch eine Ringbildung unter Ammoniakabspaltung kann man sich aus Ornithin das **Prolin** entstanden denken.

$$\begin{array}{ccc} H_2C & - & CH_2 \\ | & & | \\ H_2C & & CH\cdot COOH \\ & \diagdown\ \diagup & \\ & NH & \end{array}$$

Prolin (α-Pyrrolidincarbonsäure)

Diesem Pyrrolidin genannten Ring werden wir bei der Besprechung der Zusammensetzung des Hämoglobins wieder begegnen. In dem Globin, der Eiweißkomponente des Hämoglobins, ist ferner eine Aminosäure mit cyclischem Radikal besonders reich enthalten, das Histidin (α-Amino-β-imidazolpropionsäure, β-Imidazolalanin).

CH—NH
‖   CH
C —— N
|
CH_2
|
$CH(NH_2)$
|
COOH

Histidin

Den Imidazolkern werden wir im Purinmolekül wiederfinden.

Von besonderer Bedeutung sind die Aminosäuren mit einem aromatischen Radikal:

C_6H_5—CH_2—$CH(NH_2)$—COOH

Phenylalanin

OH—C_6H_4—CH_2—$CH(NH_2)$—COOH

p-Oxyphenylalanin = Tyrosin

Zu der heterocyclischen Reihe gehört außer dem Prolin und Histidin das Tryptophan (Indolalanin).

C—CH_2·$CH(NH_2)$·COOH
‖
CH
NH

Tryptophan

Farbenreaktionen der Eiweißkörper und Aminosäuren.

Ein Teil dieser Aminosäuren, die die wichtigsten Bausteine des Proteïnmoleküls sind, bedingen eine Reihe von dessen Farbenreaktionen.

1. Die Millonsche Reaktion. Beim Kochen einer eiweißhaltigen Flüssigkeit mit einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die etwas salpetrige Säure enthält, tritt eine Rotfärbung ein. Da diese Reaktion von allen am Ring hydroxylierten Benzolderivaten gegeben wird und von solchen im Eiweiß nur Tyrosin enthalten ist, so ist die Millonsche Reaktion eine Reaktion auf Tyrosin.

2. Die Xanthoproteïnreaktion. Beim Kochen mit starker Salpetersäure entsteht eine Gelbfärbung der Lösung und der sich bildenden Flocken infolge einer Nitrierung der aromatischen Aminosäuren (Bildung von Mononitrotyrosin [1])) und vielleicht des Indolkerns.

[1]) Inouye, Zeitschr. f. physiol. Chem. 81. 80. 1912.

3. **Die Schwefelbleireaktion.** Beim Kochen mit Lauge und einem Bleisalz entsteht ein schwarzer Niederschlag von Schwefelblei. Da von allen Aminosäuren nur Cystin Schwefel enthält, so handelt es sich hier um eine Cystinreaktion.

4. **Aldehydreaktionen.** Aromatische Aldehyde (insbesondere p-Dimethylaminobenzaldehyd) geben mit Eiweißkörpern schöne Färbungen. Die Reaktion wird durch Tryptophan und Pyrrole bedingt. Näheres darüber werden wir beim Kapitel „Urobilin und Urobilinogen" kennen lernen.

5. **Die Diazoreaktion nach Pauly** [1]). Der Träger dieser Reaktion ist das Histidin und das Tyrosin (vgl. die Diazoreaktion S. 80—81).

6. Eine **Tryptophanreaktion**, die nur vom isolierten Körper und nicht vom tryptophanhaltigen Eiweißmolekül gegeben wird, und die auch in der klinischen Chemie Anwendung gefunden hat (Magenkarzinomreagens von O. Neubauer und Fischer [2]) ist eine bei Behandlung mit Essigsäure und Bromwasser eintretende Rotviolettfärbung, die auf der Bildung von Halogensubstitutionsprodukten beruht.

7. Die **Reaktion von Molisch,** Violettfärbung bei Behandlung mit konzentrierter H_2SO_4 und einer alkoholischen Lösung von α-Naphthol, ist eine Reaktion auf Kohlehydrate, die im Eiweißmolekül enthalten sind.

Da alle diese Reaktionen nur bestimmte Gruppen der Proteïnmoleküle betreffen, so sind sie für Eiweiß nicht charakteristisch. Nur wenn mehrere zusammentreffen, ist ein Resultat von größerer Sicherheit zu erhalten.

Peptidbindung. Biuretreaktion. Amphothere Natur der Aminosäuren und Eiweißkörper. Formoltitration.

Die wichtigste Eiweißfarbreaktion ist die Biuretreaktion, die nicht von Eiweißbausteinen geliefert wird und die von diesen gegebenen Reaktionen gut ergänzt. Beim Versetzen einer Eiweißlösung mit starker Alkalilauge und verdünntem Kupfersulfat entsteht eine violette Farbe. Ihren Namen hat die Reaktion von dem Körper Biuret

$$HN\begin{cases} CONH_2 \\ CONH_2 \end{cases}$$

einem der einfachsten, die diese Reaktion geben.

Die Biuretreaktion [3]) tritt bei jenen Substanzen ein, die zwei $CONH_2$-Komplexe (bezw. $CS \cdot NH_2$- oder auch $C(NH)NH_2$) durch ihr C-Atom verknüpft oder durch Vermittlung eines C- oder N-Atoms miteinander verbunden enthalten. Da von einfachen Körpern das Glycinamid

$$\begin{array}{l} CH_2-NH_2 \\ | \\ CO-NH_2 \end{array}$$

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 94. 284. 1915.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97. 491. 1909.
[3]) Hofmeister, Ergebnisse der Physiologie 1. 1. 787. 1902.

und das Asparaginsäurediamid

$$\begin{array}{l} CO \cdot NH_2 \\ | \\ CH \cdot NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \cdot NH_2 \end{array}$$

die Biuretreaktion geben, so liegt die Annahme nahe, daß die Gruppe

$$\begin{array}{l} CHNH_2 \\ | \\ CO \cdot NH \end{array}$$

in dem Eiweißmolekül, aber auch in seinen höheren Abbauprodukten die Ursache der Biuretreaktion ist.

Diese Gruppe entsteht, wie E. Fischer gezeigt hat, bei der Vereinigung von Aminosäuren dadurch, daß die Carboxylgruppe der einen Aminosäure mit der Aminogruppe einer zweiten unter Wasseraustritt reagiert, so daß Säureamine entstehen, deren Stickstoff nur noch ein H-Atom trägt, also ein Imidstickstoff ist.

Das einfachste Beispiel einer solchen Synthese ist die Vereinigung von 2 Molekülen Glykokoll:

$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH + NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH = NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + H_2O$$

Der so entstandene Körper, das Glycylglycin, ist das einfachste **Dipeptid.** Es enthält die Gruppe $\overline{}CO \cdot NH\overline{}$. Eine einzige derartige Gruppe genügt zur Biuretreaktion nicht. Di- und manche Tripeptide sind daher abiuret. Aber bereits Tetrapeptide, d. h. Ketten von 4 Aminosäuren, geben die Biuretreaktion. Da alle diese Peptide, die Emil Fischer und Abderhalden in großer Zahl dargestellt haben, die Säureamidbindung haben, Biuretreaktion geben und sich zum Teil bei der Ammonsulfatfällung wie Albumosen verhalten, so folgt daraus, daß auch im Eiweiß die Aminosäuren in derselben Weise miteinander verkettet sein müssen.

Denselben Schluß muß man aus dem physikalisch-chemischen Verhalten der Eiweißkörper ziehen. Die Aminosäuren sind, wie aus ihrer allgemeinen Formel hervorgeht, zugleich Säuren (durch die Carboxylgruppe) und Basen (durch die Aminogruppe).

Ammoniak und die Aminogruppe lagert, wie wir auch aus der Desinfektionslehre (Reaktion der Formaldehyddämpfe mit NH_3) wissen, sehr leicht Aldehyde an. Eine derartige Aldehydammoniakverbindung hat ihren basischen Charakter verloren. Da in den Aminosäuren die saure Natur durch die Aminogruppe geschwächt wird, so muß durch Aldehydanlagerung an dieselbe eine Zunahme der sauren Reaktion eintreten. Hierauf beruht die Formoltitration der Aminosäuren[1]), die auch im Harn eine häufige Anwendung findet.

Aus der Formel des Glycylglycins geht hervor, daß bei der Vereinigung von Aminosäuren eine Aminogruppe und eine Carboxylgruppe freibleibt. Man kann sich die Anlagerung von Aminosäuren an beiden

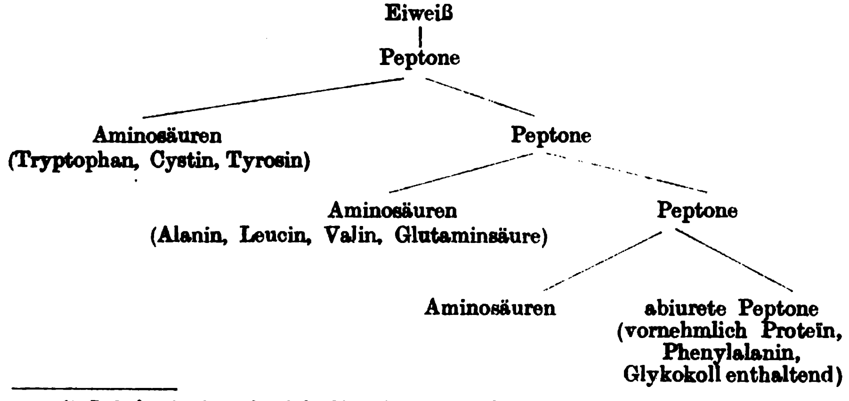
[1]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. 7. 45, 407. 1907.

Seiten beliebig oft wiederholt denken, immer bleibt eine Amino- und eine Carboxylgruppe, also die basische und saure Natur erhalten. Und ebenso verhalten sich die Eiweißkörper; sie sind wie die Aminosäuren und Peptide amphotere Elektrolyte.

Den endgültigen Beweis, daß im Eiweiß die Aminosäuren säureamidartig verkettet sind, lieferte die Isolierung von Polypeptiden beim Eiweißabbau durch partielle Hydrolyse (E. Fischer). Diese Polypeptide erwiesen sich mit den synthetisch dargestellten als identisch.

Albumosen, Peptone. Kernbildung im Eiweißmolekül.

Bei dem Versuch, den Bau des Eiweißmoleküls aus einer Synthese zu erklären, sind wir an der Grenze des bisher Erreichten angekommen. Es ist Emil Fischer gelungen, Polypeptide von sehr hohem Molekulargewicht darzustellen, die aber noch lange kein Eiweiß sind und auch noch nicht die Zwischenstufen zwischen Eiweiß und Polypeptiden erreichen, die beim Eiweißabbau auftreten, die Albumosen und Peptone. Wir haben es hier nicht mehr mit krystallisierenden Körpern zu tun. Von den echten Eiweißkörpern unterscheiden sie sich durch die fehlende Hitzekoagulation. Ihre Abgrenzung untereinander hat man durch ihr Verhalten gegenüber fällenden Salzen zu machen versucht. Die Einteilung, die in langer Arbeit Kühne geschaffen hat, ist nicht mehr haltbar. Und auch die Auffassung, daß bei der enzymatischen Eiweißspaltung erst höher molekulare Komplexe (Albumosen) entstehen, die noch mit Ammoniumsulfat ausfallen, und dann erst kleinere Moleküle (Peptone), hat sich nicht als richtig erwiesen. Emil Fischer hat gezeigt, daß die Aussalzbarkeit nicht von der Molekulargröße abhängig ist, sondern von dem Gehalt des Körpers an Tyrosin, Cystin und Tryptophan, die, wenn sie an bestimmter Stelle stehen, die Aussalzbarkeit bedingen. So kommt es, daß eine Reihe von relativ niedrig molekularen Polypeptiden mit Ammonsulfat fällbar sind, während höher molekulare, die durch frühen Austritt von Tyrosin etc. aus dem Eiweiß entstanden sind, mit Ammonsulfat nicht ausfallen. Abderhalden[1]) gibt für die Hydrolyse von Eiweiß folgendes Schema:



[1]) Lehrbuch der physiol. Chemie. 2. Aufl. 1909.

Abderhalden ist dafür, den Begriff der Albumosen gänzlich fallen zu lassen und die ganze Gruppe von Körpern Peptone zu nennen, wie es auch in dem oben abgedruckten Schema getan ist. Diese Körper chemisch zu identifizieren, ist eine sehr wichtige, aber schwierige Aufgabe. Hofmeister[1]) und seine Schule[2]) und Siegfried[3]) haben hier in mühevoller Arbeit Ergebnisse erzielt. Die Erforschung des Eiweißmoleküls kann nicht allein auf dem Wege der Synthese von Polypeptiden erfolgen, da bei der Einfügung vieler Aminosäuren in ein Molekül eine zu große Zahl von möglichen Anordnungen besteht. Die Frage, ob im Eiweiß ein besonderer Kern enthalten ist, an den sich viele Aminosäuren anlagern, hat Siegfried zu beantworten versucht. Er hat gefunden, daß bei milder Hydrolyse durch Säure bei Bruttemperatur Reste, die sogenannten Kyrine, bleiben, die zum überwiegenden Teile aus Diaminosäuren bestehen.

Diese basischen Reste hält Siegfried für die Kerne des Eiweißmoleküls. Besonders reich an basischen Aminosäuren sind die von Miescher[4]) entdeckten Protamine, die Kossel[5]) eingehend untersucht hat. Die Protamine, die im Sperma von Fischen in Verbindung mit Nucleïnsäure (vgl. S. 81—83) vorkommen, bestehen hauptsächlich aus Diaminosäuren. Sie werden von Kossel als die einfachsten Eiweißkörper und als Kerne der Proteïne angesehen. Diesen Körpern, die 80% und mehr Diaminosäuren enthalten, stehen am nächsten die Histone, die man aus Fischsperma, aber auch aus Leukocyten und dem Gerüst roter Blutkörperchen erhält. Sie bestehen bis zu 40% aus Diaminosäuren und unterscheiden sich dadurch von den Albuminen und Globulinen und überhaupt den gewöhnlichen Eiweißkörpern, deren Diaminosäurengehalt 10—15% beträgt.

Einteilung und Mannigfaltigkeit der Eiweißkörper.

Ein Versuch, die Proteïne nach ihrer Zusammensetzung aus Aminosäuren einzuteilen, ist heute noch nicht möglich. Für eine rein chemische Betrachtung fehlt die völlige quantitative Analyse. Wir halten uns daher am besten, um einen Überblick zu gewinnen, an die Einteilung, die aus dem physikalischen Verhalten der Proteïne, ihrer Löslichkeit und Fällbarkeit gewonnen ist.

I. Einfache Proteïne (Proteïne).

A. Eigentliche Eiweißstoffe.	B. Albuminoide. (Gerüsteiweiße.)
Albumine	Kollagen
Globuline	Keratin
Nucleoalbumine	Elastin
Histone	Glutin
Protamine	Amyloid u. a.

---

[1]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Festschrift für Schmiedeberg. 277. 1908.

[2]) Hofmeisters Beiträge 7. 590. 1906; 9. 168. 1907; 11. 1, 229. 1908.

[3]) Ergebn. d. Physiol. 9. 334. 1910; Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. 44. 46. 1904; 50. 163. 1906.

[4]) Die histochemischen und physiologischen Arbeiten Mieschers. Leipzig 1897.

[5]) Zusammenfassung im Biochem. Zentralbl. 5. 1. 1907.

II. Zusammengesetzte Proteïne (Proteïde).

Hämoglobin
Nucleoproteïde
Glykoproteïde.

Bei der Vielheit von Bausteinen, die zu einem Eiweißmolekül zusammentreten, ist die Zahl der möglichen Eiweißkörper unendlich groß, und in der Natur finden wir eine ganz unübersehbare Menge von ihnen verwirklicht. Daß jeder Organismus aus vielen sehr verschiedenen Proteïnen aufgebaut ist, war seit langem bekannt. Daß die Zusammensetzung eines biologisch gleichwertigen Proteïns bei verschiedenen Gattungen eine verschiedene ist, hat Osborne[1]) an Eiweißkörpern der Pflanzensamen festgestellt, deren Zusammensetzung von Gattung zu Gattung sehr erheblich wechselt, so daß eine fast unendliche Zahl von Samenproteïnen angenommen werden muß.

Auf eine ganz ungeheuere Mannigfaltigkeit der Proteïne bei Tier und Pflanze hat man aus den Ergebnissen der biologischen Reaktion (Präcipitinreaktion und anaphylaktische Reaktion) geschlossen, die Unterschiede zwischen den Arten mit Sicherheit anzeigt. Inwieweit es sich aber hier um Spezifität des Eiweißmoleküls handelt, ist doch zweifelhaft. Die Eiweißkörper desselben Individuums sind ihrer chemischen Zusammensetzung nach sicherlich verschiedener als zwei Serumalbumine von Tieren verschiedener Art, die sich durch die Präcipitinreaktion unterscheiden lassen. Daß die biologische Reaktion mit Zahl und Art der Eiweißbausteine zusammenhängt, ist demnach sehr unwahrscheinlich. Vielleicht sind bestimmte Gruppierungen im Molekül notwendig.

Wie dem auch sei: in jedem Falle gibt uns die biologische Reaktion einen tiefen Einblick in die Artspezifität, die in irgendeiner Weise an dem Proteïn hängt.

Eiweißverdauung. Eiweißfermente.

Alles Eiweiß, das der Ernährung der Tiere dient, entstammt dem Pflanzenreich. Die Pflanzenfresser entnehmen es ihm unmittelbar, die Fleischfresser durch Verzehren der Pflanzenfresser. Wenn nun zum mindesten jede Art ihre spezifischen Proteïne besitzt, so muß das Eiweiß auf seiner Wanderung durch die belebte Welt vielfach ab- und umgebaut werden.

Die Spaltung des Nahrungseiweißes beginnt im Magen. Das Pepsin verwandelt bei Gegenwart von Salzsäure sämtliche genuine Eiweißkörper in lösliche Acidalbuminate, die weiter in Peptone gespalten werden. Zum Auftreten freier Aminosäuren kommt es aber nicht; auch synthetische Polypeptide werden vom Pepsin kaum angegriffen[2]). Im Darmkanal bewirkt das Trypsin, am besten bei leicht alkalischer Reaktion, eine tiefergehende Spaltung, bei der auch freie Aminosäuren auftreten. Das Trypsin zerlegt die meisten genuinen Eiweißkörper, die meisten Albumosen und einen Teil der einfacheren Polypeptide.

---

[1]) Ergebn. d. Physiol. 10. 47. 1910.

[2]) Abderhalden, London und Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. 549. 1906; 51. 383. 1907; 53. 343. 1907.

Lebende Eiweißkörper scheinen eine große Resistenz zu besitzen [1]), die nicht allein auf die Anwesenheit eines Antitrypsins zurückgeführt werden kann. Vorbehandlung mit Pepsinsalzsäure hebt diese Unangreifbarkeit auf, wie überhaupt die Magenverdauung dem Trypsin die Arbeit sehr erleichtert. Das Verhalten der Polypeptide gegen das Pankreastrypsin ist von Fischer und Abderhalden [2]) eingehend untersucht worden. Es zeigte sich, daß nur ein Teil der synthetisch dargestellten Polypeptide von reinem Trypsin aufgespalten wird, und zwar nur diejenigen, an denen natürlich vorkommende optisch aktive Aminosäuren beteiligt sind. Bei der tryptischen Eiweißverdauung treten größere Komplexe auf, die gegen einen weiteren Einfluß des Trypsins widerstandsfähig sind.

Diese Moleküle werden von dem von Cohnheim [3]) entdeckten Erepsin, das Eiweißkörper selbst gar nicht oder nur unvollkommen angreift, in Aminosäuren gespalten. Das Erepsin ist im Darmextrakt aller untersuchten Säugetiere nachgewiesen worden. Pepsin und Erepsin zusammen spalten so vollständig wie siedende Säuren [4]). Wieweit der Abbau des Eiweißes im Magendarmkanal geht, ist nicht bekannt. Sicher ist, daß Peptone resorbiert werden, daß also die Aufnahme des N-haltigen Materials nicht an die völlige Spaltung in Aminosäuren gebunden ist. Eine völlige Spaltung ist aber möglich.

Ernährung mit vollständig abgebautem Eiweiß. Bildung von arteigenem Eiweiß.

O. Loewi [5]) hat als erster einen Hund mit einem durch Pankreasautolyse gewonnenen abiureten Abbauprodukt im Stickstoffgleichgewicht erhalten. Abderhalden und seine Mitarbeiter [6]) haben bei Hunden mit Verdauungsprodukten, die nur die einfachsten Proteïnbausteine, d. h. Aminosäuren, enthielten, Stickstoffgleichgewicht und sogar Stickstoffansatz erzielt. Auch der Mensch kann vollständig abgebautes Fleisch verwerten [7]). Es gelang sogar, das gleiche Stickstoffminimum wie mit dem unversehrten Ausgangsstoff zu erreichen [8]). Da selbst bei Verfütterung von 100 g des Aminosäuregemisches nur sehr wenige Aminosäuren in den Harn übergingen, während bei Einführung von Aminosäuren ins Blut ein beträchtlicher Teil durch die Nieren ausgeschieden wird, so schließt Abderhalden, daß die Synthese der Bausteine bereits in der Darmwand vonstatten geht. Schließlich hat Abderhalden einen Hund mit einem künstlichen Gemisch sämtlicher bekannten Aminosäuren, dazu mit Traubenzucker, Galaktose, Glycerin, Ölsäure, Palmitin- und Stearinsäure, den Bausteinen von Nucleinsäuren und

---

[1]) Matthes, Münch. med. Wochenschr. 1902.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. 52. 1905.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 33. 451. 1901; 35. 134. 1902; 36. 13. 1902; 47. 286. 1906.
[4]) O. Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper. 3. Aufl. 1911.
[5]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 48. 303. 1902.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 42—68. 1904—1910; 77. 22. 1912 (Literatur).
[7]) Abderhalden, Frank und Schittenhelm, ebenda 63. 215. 1909.
[8]) Frank und Schittenhelm, ebenda 73. 157. 1911.

Cholesterin ernährt und damit das Problem der Ernährung mit den einzelnen Bausteinen der Nahrungsstoffe — wenigstens für die Verhältnisse eines kurzdauernden Experiments — gelöst.

Auch am kranken Menschen sind Ernährungsversuche mit tief abgebauten Eiweiß gemacht worden. Frank und Schittenhelm[1]) haben bei Einverleibungen per os und durch Klysma, die durch die gute Löslichkeit der Präparate sehr erleichtert werden, Vermeidung von Stickstoffverlust und sogar Stickstoffretention beobachtet. Die völlige Resorbierbarkeit vollständig abgebauter Nahrung vom Rektum aus hat auch Cohnheim[2]) festgestellt. Lallemant und Groß[3]) haben mit abgebautem Fleischeiweiß (Erepton) dieselben Ergebnisse erzielt und bei einem Patienten mit schwerer chronischer Degeneration des Pankreas, der bei Milchernährung eine dauernde negative N-Bilanz hatte, bei Verabreichung derselben Menge Stickstoff als Erepton eine positive Bilanz erreicht. Für die diätetische Therapie und besonders für die rektale Ernährung sind diese Versuche von praktischer Bedeutung, die sich noch erhöhen wird, wenn es gelingt, ein Präparat herzustellen, das frei von unangenehmem Geschmack und frei von Reizwirkungen bei rektaler Anwendung ist. An dieser örtlichen Reizwirkung, die dem Erepton und auch der Somatose, nicht dem besser abgebauten Riba noch anhaftet und die sich auch bei peroraler Darreichung merklicher Mengen (30 g) in Enteritis äußert, sind wahrscheinlich höhermolekulare Stoffe von Peptoncharakter Schuld, die bei subkutaner oder intravenöser Injektion des Präparats stark giftig wirken und eine Verwendung des Nährmittels zur parenteralen Ernährung ganz unmöglich machen.

Diese Versuche lehren, daß eine Synthese von arteigenem Eiweiß aus einem Aminosäuregemisch stattfinden kann. Der Auffassung, einer völligen Aufspaltung des Nahrungseiweißes im Darm widersprechen einige experimentelle Beobachtungen. So fand Rubner nach Leimfütterung Leim im Harn; Borchardt und Lippmann[4]) haben Hemielastin und den Bence-Jonesschen Eiweißkörper nach ihrer Verfütterung auf chemischen und serologischem Wege im Blute nachweisen können; Ad. Oswald[5]) hat gefunden, daß das Jodthyreoglobulin, das einen Eiweißverlust verursacht, nach vorhergehender Trypsinverdauung diese Wirkung nicht mehr hat und schließt daraus, daß dieser jodhaltige Eiweißkörper im Magendarmkanal nicht völlig aufgespalten wird; daß nach seiner völligen Hydrolyse eine Synthese zu dem toxischen Ausgangsprodukt in der Darmwand eintritt, ist gewiß sehr unwahrscheinlich.

Daß bei überreichlicher Fütterung von Protein höhere Spaltprodukte in das Blut übertreten, kann nicht bezweifelt werden. Ob bei einer physiologischen Ernährung eine völlige Aufspaltung in Aminosäuren erfolgt, ist nicht mit voller Sicherheit festgestellt, aber darum sehr wahr-

---

[1]) Therap. Monatsh. 1911; 1912, III.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 84. 419. 1913.
[3]) Therap. Monatsh. 1913. 127.
[4]) Biochem. Zeitschr. 25. 6. 1910.
[5]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 63. 263. 1910.

scheinlich, weil Aminosäuren im Dünndarminhalt nachweisbar sind [1]) und weil sehr schnell ein noch weiterer Abbau einsetzt. Es erscheint nämlich kurze Zeit nach einer Eiweißnahrung der größte Teil des Stickstoffs als Harnstoff im Harn. Die Bausteine der Proteïne werden also sehr rasch desaminiert, der Stickstoff wird aus dem Körper entfernt, während der stickstofffreie Anteil seine eigenen Wege geht. Diese Tatsache ist von der allergrößten Bedeutung. Es ist danach Stickstoffausscheidung begrifflich nicht dem Eiweißstoffwechsel gleichzusetzen.

Eiweißumsatz und Eiweißzufuhr. Vorratseiweiß.

C. Voit [2]) hat die Lehre aufgestellt, daß im gut genährten Organismus das Eiweiß in zwei biologisch verschiedenen Formen vorhanden ist, die eine verschiedene Zersetzlichkeit haben. In seinen klassischen Versuchen an hungernden Hunden zeigte er, daß die Stickstoffausscheidung am 1. und 2. Hungertage größer ist, wenn dem Hunger eine reichliche Eiweißfütterung voranging. Voit schloß daraus, daß das Eiweiß der Nahrung (zum Teil) im Körper, und zwar in den Säften, zurückbleibt, und weil es nicht zu Organ-Eiweiß geworden ist, eine höhere Zersetzlichkeit hat als dieses. Voit nannte dieses Eiweiß „zirkulierendes Eiweiß“. Er beobachtete, daß die Eiweißzersetzung keineswegs dem Gesamteiweißgehalt des Körpers entspricht, sondern der aus dem Darm kommenden Eiweißmenge. Während im Hunger ein Eiweißumsatz von etwa 1% des Eiweißvorrates stattfindet, kann bei Eiweißnahrung der Umsatz entsprechend dem Eiweißgehalt der Nahrung zu fast beliebigen Höhen emporsteigen. Organisches und lebloses Eiweiß haben also eine ganz verschiedene Zersetzlichkeit. Im Gegensatz dazu hat Pflüger [3]) die Theorie aufgestellt, daß die Ursache der starken Eiweißzersetzung nach Eiweißzufuhr ausschließlich in den Zellen liegt, die das Eiweiß der Nahrung in sich aufsaugen und den Umsatz je nach ihrem eigenen Ernährungszustande regeln. Diese Auffassung von Pflüger hat nur noch eine historische Bedeutung. Es ist völlig sicher, daß es zwei Arten von Eiweißstoffwechsel gibt, einen veränderlichen, der von der Art der Ernährung abhängig ist, und einen konstanten. Das Substrat des veränderlichen Eiweißstoffwechsels, das von Voit zirkulierendes Eiweiß genannt ist, wurde in sehr verschiedener Weise aufgefaßt und bezeichnet, je nachdem seine Lokalisation im Körper, seine chemische Angreifbarkeit oder seine physiologische Funktion der Namengebung zugrunde gelegt wurde. So entstanden die Begriffe: nicht organisiertes Eiweiß, Reserve-Eiweiß, Zelleinschluß-Eiweiß, totes Eiweiß, labiles Eiweiß, Vorrats-Eiweiß. Nach Rubner [4]), der den letztgenannten Ausdruck gewählt hat, ist die gesteigerte Eiweißzersetzung nach Eiweißnahrung durchaus nicht die Folge irgendwelcher besonderer Eigenschaften des Eiweißes selbst. So wie die Kohlehydratzersetzung nach Kohlehydratzufuhr steigt, so wie Nahrungsfett das Körperfett aus der Zersetzung verdrängt,

---

1) Kutscher und Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. 1901.
2) Herrmanns Handb. d. Physiol. 6. I. 1. 1881.
3) Pflügers Arch. 54. 333. 1893; 77. 425. 1899.
4) Arch. f. Hygiene 66. 1. 1908.

ebenso verhält sich das Eiweiß, das bei reichlicher Zufuhr nichts anderes ist als ein Nahrungsstoff, dessen Wesen es eben ist, verbraucht zu werden und dadurch die Körperstoffe vor der Verbrennung zu schützen. Der Teil des Nahrungseiweißes, der der Verbrennung entgeht, wird zum Vorratseiweiß.

„Rubner[1]) faßt das Vorratseiweiß, dem engeren Begriff des Wortes entsprechend, als jenen, wenn auch etwas transformierten Anteil des Nahrungseiweißes auf, der bei der ausschließlichen Verwendung des letzteren im Körper noch während der Resorption vorhanden sein muß, um das N-Gleichgewicht zu erhalten. Es findet sich nur dort, wo durch das gefütterte Eiweiß rein dynamische Aufgaben in größerem Umfange erfüllt werden. Je mehr also das Eiweiß als reiner Ersatz für Fett oder Kohlehydrat eintritt, um so mehr muß ein gewisser Vorrat vorhanden sein, der in der Zeit der Nahrungsresorption den N-Verlust hindert. Das Vorratseiweiß ist also das calorische Äquivalent an Nahrung für jene Zeit, in der der neue Eiweißstrom zur Ernährung noch nicht vollkommen ausreicht."

Eiweiß im Kraft- und Ernährungsstoffwechsel. Exogener und endogener Eiweißumsatz.

Ein großer Teil des Nahrungseiweißes hat also für den Stoffwechsel keine andere Bedeutung als Fett und Kohlehydrate; es dient dem Kraftstoffwechsel. Das Vorratseiweiß, das, wie wir später sehen werden, mit dem Nahrungseiweiß biologisch nicht mehr identisch ist, steht in seiner Bedeutung für den Stoffwechsel dem Nahrungseiweiß noch sehr nahe. Eine gesonderte Stellung aber nimmt das Organeiweiß ein, das unter normalen Bedingungen im Kraftstoffwechsel nicht angegriffen wird, sondern nur dem Ernährungsstoffwechsel unterliegt, „durch den lebendes Gewebe in totes Eiweiß zerfällt, und totes Nahrungseiweiß (Vorratseiweiß) wieder zu lebendem Gewebe wird" (C. Speck)[2]). Es gibt zwei Arten des Eiweißstoffwechsels, die sich durch die Art des Abbaus unterscheiden. Diese von Speck klar erkannte Zweiheit des Eiweißstoffwechsels ist in den letzten Jahren von Folin[3]) eingehend untersucht worden. Folin gab seinen Versuchspersonen zwei Diätarten, die beide calorisch ausreichend, purin- und kreatinfrei waren, aber sich durch ihren Eiweißgehalt (und somit durch ihren Gehalt an Stickstoff und Schwefel) sehr stark unterschieden. Es treten dann in dem Verhältnis der Stickstoff- und Schwefelfraktionen sehr große Abweichungen ein, wie folgende Tabelle (Folin) zeigt:

	Eiweißreiche Nahrung	Eiweißarme Nahrung
Volumen des Harns	1170 ccm	385 ccm
Gesamtstickstoff	16,8 g	3,60 g
Harnstoff-N	14,70 = 87,5%	2,20 = 61,7%
Ammoniak-N	0,49 = 3,0%	0,42 = 11,3%
Harnsäure-N	0,18 = 1,1%	0,09 = 2,5%

[1]) Arch. f. Hygiene 66. 1. 1908.
[2]) Ergebn. d. Physiol. II. 1. 1. 1903.
[3]) Amer. Journ. of Physiol. 13. 171. 1905.

	Eiweißreiche Nahrung	Eiweißarme Nahrung
Kreatinin-N	0,58 g = 3,6%	0,60 g = 17,2%
Unbestimmter N	0 85 = 4,9%	0,27 = 7,3%
Gesamt-SO_3	3,64	0,76
Anorganische SO_3	3,27 = 90%	0,46 = 60,5%
Gepaarte SO_3	0,19 = 5,2%	0,10 = 13,2%
Neutraler S als SO_3	0,18 = 4,8%	0,20 = 26,3%

Derartige Veränderungen in der Zusammensetzung des Harns zwingen zu der Annahme, daß es zwei Eiweißstoffwechsel gibt, die völlig unabhängig voneinander verlaufen. Der eine, der veränderlich ist, bei eiweißreicher Nahrung in den Vordergrund tritt und von Folin exogener genannt wird, liefert als Endprodukte hauptsächlich Harnstoff und anorganische Schwefelsäure, kein Kreatin und keinen Neutralschwefel. Der andere, der unabhängig von der Nahrung konstant verläuft und als Endprodukte Kreatinin und Neutralschwefel hat, tritt um so mehr hervor, je stärker die Eiweißzufuhr eingeschränkt ist. Er wird von Folin Gewebsstoffwechsel oder endogener genannt.

Diese Folgerungen von Speck und Folin sind von sehr großer Bedeutung. Wenn die Ausscheidung von Kreatinin ganz unabhängig von dem Eiweißgehalt der Nahrung ist, so wird es verständlich, warum eine bestimmte Menge Eiweiß mit der Nahrung zugeführt werden muß.

Diese Menge festzustellen, ist eine der wichtigsten Aufgaben. Für den größeren Teil des Eiweißes, der mit der Nahrung zugeführt wird, hat der Organismus keine Verwendung. Die schnell erfolgende Desaminierung hat nach Rubner den Zweck, die Eiweißnatur zu zerstören, somit einen Nahrungsstoff aus der Welt zu schaffen, den der Organismus nur in sehr beschränktem Maße gebrauchen kann, und an seiner Stelle den N-freien Rest zurückzulassen, dem alle Wege offenstehen. Für die Zwecke des dynamogenen Verbrauches (Kraftstoffwechsel) braucht das Eiweiß in gar keine unmittelbaren Beziehungen zur lebenden Substanz zu treten. Daß es das in Wirklichkeit auch nicht tut, dafür spricht die Schnelligkeit der Harnstoffausscheidung nach der Mahlzeit.

Arteigenes Eiweiß und parenterale Eiweißernährung.

Ein kleinerer Teil des Stickstoffs aber bleibt im Körper. Nach der Meinung von Abderhalden [1]) treten die bei der Magendarmverdauung entstandenen Eiweißbausteine bereits in der Darmwand wieder zu einem Eiweißkörper, dem arteigenen Plasmaeiweiß, zusammen, das die Eiweißnahrung der Körperzellen bildet. Da die Proteïne der einzelnen Organe eine ganz verschiedene Zusammensetzung haben, so muß das Plasmaeiweiß, um Organeiweiß zu werden, eine zweite Umlagerung erfahren, über deren Umfang wir nichts wissen.

Das arteigene Plasmaeiweiß Abderhaldens ist der biologische Ausdruck für das zirkulierende Eiweiß Voits und seine Synonyma.

---

[1]) Lehrb. d. physiol. Chem. II. Aufl. 1909.

Es ist eine lebenswichtige Funktion der Eiweißverdauung, dem Nahrungseiweiß die Eigenschaften der fremden Art zu rauben.

Wird Eiweiß parenteral zugeführt, so wird nur ein ganz geringer Teil des Eiweißes durch die Nieren ausgeschieden. Es ist gelungen, bei einem Hunde $^2/_3$ des Nahrungseiweißes durch Pferdeserum zu ersetzen, ohne das N-Gleichgewicht zu stören [1]. Besonders gut scheint arteigenes Serum vertragen zu werden [2]. Die Ansicht, daß das parenteral zugeführte Eiweiß durch die Arbeit des Darmes assimiliert wird [3], hat sich nicht als richtig erwiesen, da Kövösy [4] auch bei Ausschaltung des Darmes das Eiweiß im Körper verbleiben sah. Diese Versuche mit einmaliger parenteraler Eiweißzufuhr besagen aber nichts für die Möglichkeit einer parenteralen Eiweißernährung und gegen die Bedeutung der Darmverdauung im biologischen Sinne. Wir wissen aus der Immunitätslehre, daß parenterale Einverleibung artfremden Eiweißes zum Auftreten von Antikörpern und bei wiederholter Injektion nach passender Zeit zum anaphylaktischen Zustand führt. Die parenterale Ernährung mit Eiweiß ist also ein gefährlicher, oft tödlicher Eingriff [5], ebenso wie die Zufuhr von hohen Spaltprodukten (Peptonen und Albumosen). Anders aber verhalten sich die tiefen Abbauprodukte. Henriques und Andersen [6] ist es gelungen, durch fortdauernde intravenöse Zufuhr eines fast vollständig abgebauten Fleisches (Erepton der Höchster Farbwerke mit etwa 15% peptidgebundenem Stickstoff) mit Zusatz von Traubenzucker und Salz Tiere (Ziegenböcke) bis zu 20 Tagen am Leben zu erhalten und dabei eine bedeutende Stickstoffablagerung zu erzielen.

Nun ist allerdings N-Retention durchaus nicht gleichbedeutend mit Eiweißbildung. Aber ein Versuch von 20 Tagen macht es doch sehr wahrscheinlich, daß bei den Tieren von Henriques und Andersen wirklich ein Zusammentreten der Aminosäuren stattgefunden hat, und zwar ohne daß sie das Darmepithel passiert haben. Daß der Darm der Tiere ganz unbeteiligt gewesen ist, kann nicht behauptet werden. Aber auch allen anderen Zellen muß, da sie doch nach Abderhalden die Fähigkeit besitzen, aus dem arteigenen Serumeiweiß ihr spezifisches Organeiweiß zu machen, die Eigenschaft zukommen, Eiweiß aufzuspalten und die Spaltstücke zu Eiweiß wieder zusammenzufügen.

---

[1] Rona und Michaelis, Pflügers Arch. 124. 579. 1908.

[2] U. Friedemann und Isaac, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 4. 830. 1907. — Lommel, Arch. f. exper. Path. u. Therap. 58. 50. 1907. — Austin und Eisenbrey, Arch. of intern. Med. 10. 305. 1912.

[3] Freund und Popper, Biochem. Zeitschr. 15. 272. 1909.

[4] Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. 68. 1909; 69. 313. 1910.

[5] Henriques und Andersen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 92. 194. 1914. — Ornstein, Biochem. Zeitschr. 44. 140. 1912.

[6] Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. 357. 1913.

Zweites Kapitel.

Eiweißernährung. Künstliche Ernährung, Nahrungshormone (akzessorische Nahrungsstoffe).

Verbrauch an Nahrungseiweiß.

Wir haben also die Schicksale des Nahrungseiweißes bis zu seinem Durchtritt durch den Darm verfolgt und gesehen, daß ein kleiner Teil des Eiweißes als solches nach seiner Regeneration in dem Körper verbleibt, während dem größeren Teil, für den der Körper keinen Bedarf hat, durch die Desaminierung der Eiweißcharakter und die Möglichkeit der Eiweißregeneration genommen wird. Es ist nun von der hervorragendsten Bedeutung, sowohl für ärztliche als auch für volkswirtschaftliche Fragen, die Größe des ersten notwendigen Teiles kennen zu lernen.

Bevor wir in die Erörterung dieser Fragen eintreten, ist es wichtig, zu erfahren, mit welcher Eiweißmenge die Menschen unter den verschiedenen Verhältnissen leben.

Eiweißverbrauch in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und Ländern.

Gruppe	Ort	Zeit	g Eiweiß	Autor
Arbeiter	München	1877	118,0	C. Voit
Schwerarbeiter . .	„	1881	135,0	C. Voit
Arbeiter	„	1873	131,9	Forster
Mäßige Arbeit . .	Deutschland	1904	100,0	König
Mittlere Arbeit . .	„	„	120	König
Schwere Arbeit . .	„	„	140	König
Weber	Zittau	1890	65	Rechenberg
Landarbeiter . . .	Posen	1914	92	Hirschfeld
Weber	Sachsen	1880	88	Meinert
Arbeiter	Niederlausitz	1889	64	Strohmer
Arbeiter	Basel	1914	106,7	Gigon
Senner	Hochalpen	1914	180,33—209,80	Ceipek
Mittl. Arbeiter . .	Schweden	1891	134,4	Hultgren und Landergren
Schwerarbeiter . .	„	„	188,6	Hultgren und Landergren
Städt. Arbeiter . .	Finnland	1907	124—167	Sundström
Mittl. Arbeiter . .	Belgien	1910	104,6	Slosse und Waxweiler
Arbeiter	England		115	H. C. Bowie
Fabrikarbeiter . .	Rußland	1889	131,8	Erismann
Schwerarbeiter . .	Paris	1904	152,0	Gautier
Abruzzenbauer . .	Italien	1907	72,8	Albertoni u. Rossi
Mittl. Arbeiter . .	Ver. St. Amerika	1896	150,0	Atwater
Schwerarbeiter . .	„	„	175,0	Atwater
Arbeiter	Japan	1912	90—95	Inaba
Karrenzieher . . .	„	1914	157,6	Kißkalt
Bengal. Studenten	Indien	1908	67	Mc Cay
Engländische „	„	1910	95	Mc Cay
Athleten i. Training	Deutschland	1901	177—270	Lichtenfelt

Zu diesen größtenteils recht hohen Zahlen stehen die niedrigen Werte, die Oshima [1]) über die japanische Kost angibt, in einem Gegensatz:

Japanische Diät. — Oshima.

Personen	Verdauliche Nahrungsmittel und Energie pro Mann und Kopf				
	Körpergewicht kg	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrat g	Wärmewert g
Schulgeschäftsagent	57,5	65,3	11,3	493,8	2467
Arzt	—	61,9	8,0	468,5	2315
Kaufmann	47,6	81,5	19,6	366,2	2082
Medizinstudent	49,0	74,8	11,2	326,9	1811
„	48,5	64,7	5,1	469,6	2305
Militärkadett	—	72,3	11,7	618,1	3021
Gefangene ohne Arbeit	47,6	36,3	5,6	360,4	1726
Gefangene mit leichter Arbeit	48,0*)	43,1	6,2	443,9	2112
Gefangene mit schwererArbeit	—	56,7	7,5	610,8	2884
Arzt	40,2	48,3	15,5	438,2	2201
Hygienischer Assistent	40,5	46,5	19,7	485,3	2430
Medizinstudent	51,0	42,8	14,0	438,2	2163
Polizeigefangener	—	42,7	8,7	387,3	1896
Stabsarzt	54,0	79,3	11,7	502,0	2567
Soldat	66,7	75,8	13,5	563,8	2828
„	61,0	58,8	11,3	467,8	2330
„	56,7	55,2	10,9	459,6	2276

Es ist zwar bekannt, daß durchaus nicht alle Japaner so leben, sondern daß in anderen Zusammenstellungen der Kost in Japan höhere Eiweißwerte angegeben sind. Aber die Leute Oshimas waren gesund und leistungsfähig, und seine Kostwerte sind für uns von großem Interesse, weil auch unsere Kriegsernährung relativ arm an Eiweiß und Fett ist [2]).

Sehen wir uns nun nach dem Gesundheitszustand der verschiedenen Gruppen um, so haben wir die Angabe von Albertoni und Rossi [3]), daß der körperliche und psychische Zustand der mit wenig Eiweiß, aber einer hinreichenden Calorienzahl ernährten Abruzzenbauern nichts weniger als befriedigend war. Mc Cay [4]) findet die physische Entwicklung der bengalischen Studenten mangelhaft, „wie es aus dem niedrigen Niveau des Stickstoffumsatzes zu erwarten ist". Auch der schlechte Gesundheitszustand der sächsischen Weber (1880) war bekannt. Benedikt [5]) kommt zu folgendem Schluß: „Die Untersuchungen auf der ganzen Welt zeigen, daß in Verbänden, wo produktive Kraft,

*) Durchschnittsgewicht von 20 Menschen.
[1]) Zitiert nach L. B. Mendel, Ergebn. d. Physiol. 11. 485. 1911.
[2]) L. Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 34 u. 41; 1917, Nr. 22.
[3]) Arch. ital. di biol. 49. 241. 1908.
[4]) Zitiert nach L. B. Mendel, l. c.
[5]) Amer. Journ. of Physiol. 16. 409. 1906.

Unternehmungsgeist und Zivilisation auf der höchsten Stufe stehen, der Mensch instinktiv und unabhängig sich eher reichliche als kleine Mengen Eiweiß ausgewählt hat.“ Eine sichere Tatsache ist, daß bei wohlhabenden Kindern ein besseres Längenwachstum stattfindet als bei armen. In all dem liegt aber kein Beweis für die Vorteile einer N-reichen Nahrung. Der geringe Eiweißgehalt der Kost ist eine der vielen Folgen der Armut, die in mannigfacher Weise auf die Entwicklung der Menschen einwirkt. Ein hinreichender Grund, die Eiweißarmut der Kost als kausales Moment hinzustellen oder auch nur in den Vordergrund zu rücken, besteht nicht. Eine reichere Ernährung wird sicher die Folge der hohen Entwicklung eines Volkes sein und braucht nicht notwendig ihre Ursache zu bilden. Die japanischen Verhältnisse zeigen, was ein Volk, das in großen Teilen wenig Eiweiß verzehrt, leisten kann. Und noch mehr beweist das deutsche Volk im Kriege — in einem Ernährungsexperiment von gigantischer Größe —, welche unerhörte Summe von Arbeit, welche unübertreffliche Entwicklung von körperlicher, geistiger und sittlicher Kraft trotz eines geringen Eiweißumsatzes möglich ist.

Diese statistischen Untersuchungen geben also wohl einen sehr wertvollen Beitrag, aber keinen Aufschluß der Frage, wieviel Eiweiß ein Mensch und eine Gemeinschaft von Menschen mindestens braucht.

Die experimentellen Untersuchungen haben den Beweis erbracht, daß mit recht geringen Eiweißmengen durch ziemlich lange Zeiten Körpergewicht, Wohlbefinden und Arbeitsfähigkeit ungeschmälert bestehen können. An erster Stelle sind hier die Selbstversuche von R. O. Neumann[1]) zu nennen, der durch 746 Tage mit einer täglichen Aufnahme von 74,2 g Eiweiß und 2367 Calorien im Durchschnitt lebte. Sehr bekannt sind die großen Versuchsreihen von Chittenden[2]) an Studenten, Soldaten und Athleten, die mit einer Stickstoffzufuhr von 0,10—0,12 g für das Kilogramm durch viele Monate gesund und leistungsfähig blieben. Noch niedrigere Eiweißwerte braucht Hindhede[3]) bei einer ganz einseitigen Ernährung mit Kartoffeln, Butter, Erdbeeren.

Die physiologische Bedeutung dieser Versuche ist außer allem Zweifel; und ihr praktischer Wert ist dann am größten, wenn man sich hütet, diese Resultate zu verallgemeinern und als Grundlagen für eine Massenernährung zu verwenden. Durch diese Versuche ist ja zunächst nicht mehr erwiesen, als daß Menschen bei der angewandten Art der Nahrung längere Zeit gut leben können. Es ist aber nicht erwiesen, daß jedermann mit dem Eiweißgehalt dieser Kostformen ohne Berücksichtigung der Art des Eiweißes und der sonstigen Zusammensetzung der Kost auskommen kann. Von diesen beiden Umständen ist der Eiweißmindestbedarf in hohem Grade abhängig. Rubner[4]) warnt vor einer Überschätzung des Laboratoriumsversuches nach dieser Richtung, indem er sagt: „Eine Massenernährung ist nicht das einfache Problem einer Vertausendfachung irgendeiner individuellen Beobachtung.“

---

[1]) Arch. f. Hyg. 45. 1. 1902.
[2]) Physiol. Economy in nutrition New York 1907. The Nutrition of Man 1907.
[3]) Eine Reform unserer Ernährung. 1908.
[4]) Über moderne Ernährungsreformen. 1914.

Abnutzungsquote.

Bei einem Übermaß von Fett und Kohlehydraten, d. h., wenn der Organismus imstande ist, alle seine Leistungen aus diesen Energiequellen zu erfüllen, ist der kleinste Eiweißbedarf zu erzielen. Diese Verhältnisse sind aber nicht im Hunger gegeben. Die Stickstoffausscheidung im Hunger ist, wie Tierversuche und die Beobachtungen an Hungerkünstlern in gleicher Weise ergeben haben, eine sehr schwankende; sie ist abhängig vom Vorratseiweiß (s. oben) und insbesondere davon, ob für die dynamischen Leistungen eine genügende Menge Fett und Glykogen zur Verfügung stehen. Bei längerdauerndem Hunger wird das Körpereiweiß für dynamische Zwecke verbraucht. Gibt man einem Hungernden eine Kost, die sehr große Mengen Kohlehydrat enthält, aber keinen Stickstoff (Landergren[1])), so gelingt es, die N-Ausscheidung auf einen sehr niedrigen konstanten Wert herabzudrücken. Landergren beobachtete bei einer Kost, die 45 Calorien pro kg und im ganzen 5—6 g Eiweiß enthielt, und fast ganz aus Kohlehydraten bestand, eine N-Ausscheidung, die sich auf einen Wert von annähernd 3,5 g einstellte, das sind 0,047 g N pro kg Körpergewicht. Die Harnstickstoffausscheidung bei mit stickstofffreier Kost ernährten Menschen liegt nach Thomas[2]) zwischen 1,84 und 3,80 g. Dieser N-Verlust ist auch nicht durch ein noch größeres Übermaß von Kohlehydraten zu ersetzen, sondern einzig und allein durch Eiweißnahrung. Fett ist der Zuckernahrung in dem Einfluß auf die N-Bilanz nicht gleichwertig. Landergren fand eine viel höhere N-Ausscheidung, wenn bei sonst gleicher Versuchsanordnung in isodynamen Verhältnissen Kohlehydrat durch Fett ersetzt wurde. Die gleiche Beobachtung hat auch Cathcart[3]) gemacht. Landergren deutet die Tatsache so, daß der Körper ein dauerndes Bedürfnis nach Zucker hat und bestrebt ist, seinen Blutzuckergehalt auf gleicher Höhe zu halten. Ist die Nahrung kohlehydratfrei, so wird aus Eiweiß Zucker gebildet, und wenn die Nahrung auch eiweißfrei ist, aus dem Eiweißbestande des Körpers. Diese Erklärung stimmt zu unserer Kenntnis von der Zuckerbildung aus Stoffen, die nicht Kohlehydrat sind. Daß aus Eiweiß Zucker entsteht, ist sicher, während die Zuckerbildung aus Fett nicht ohne allen Zweifel ist, und zum mindesten jedenfalls schwieriger und in geringerem Maße erfolgt.

Das Eiweißminimum ist also abhängig von der gesamten Zusammensetzung der Kost und wird auch beeinflußt von der Zelltätigkeit, die zur Bildung der Verdauungssäfte, d. h. eiweißhaltiger Flüssigkeiten führt. Um den Betrag des hierbei erfolgenden Eiweißumsatzes wird das Fütterungsminimum über dem Hungerminimum liegen.

Die Mindestmenge Eiweiß, deren Erhaltung durch nichts anderes möglich ist, als durch Eiweißnahrung, hat eine ganz besondere Bedeutung. Sie stellt die Abnutzungsquote dar, d. h. die Menge Eiweiß, die dem Körper durch Zerfall verloren geht. (Vgl. Folin, endogener Eiweißstoffwechsel.)

---

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. 14. 112. 1903.
[2]) Arch. f. Physiol. 219. 1909.
[3]) Journ. of Physiol. 39. 311. 1909.

Der endogene Eiweißabbau und die Ersetzung der Abnutzungsquote ist zur Fortführung des Lebens notwendig. Unsere Eiweißaufnahme in der Nahrung hat vor allem den Zweck, das in Verlust gegangene Eiweiß wieder zu ergänzen, und dient in zweiter Linie, einen genügenden Bestand an Vorratseiweiß zu sichern. Die Eiweißmengen, die wir aber aufnehmen, sind weit größer, als diesem Bedürfnis entspricht. Der Beweis, daß diese Eiweißmengen schädlich seien, wie insbesondere Fanatiker und Revolutionäre der Ernährung behaupten, ist nirgends erbracht.

Spezifisch-dynamische Wirkung.

Vor einer zu reichlichen Aufnahme von Eiweiß bewahrt den Organismus eine besondere Folge des Eiweißkonsums, die Rubner[1]) als spezifisch-dynamische Wirkung bezeichnet hat. Jede Nahrung, die über das notwendige, d. i. von Körpergewicht, Arbeitsleistung und Außentemperatur bestimmte Maß aufgenommen wird, steigert den Energiestoffwechsel und bedingt eine vermehrte Wärmebildung. Befindet sich der Organismus unter Bedingungen, unter denen er zur Erhaltung seiner Eigenwärme genötigt ist, Wärme zu produzieren, unter denen also die chemische Wärmeregulation im Gange ist, so kann die der Stoffwechselsteigerung entstammende Wärme nutzbar gemacht werden. Bei Temperaturen über 30° aber, d. h. also bei bekleidetem Körper, ist die Steigerung der Körperwärme nutzlos, und der Organismus muß mit seiner physikalischen Regulation die Wärme entfernen. Rubner hat festgestellt, daß die einzelnen Nahrungsstoffe eine sehr ungleiche Steigerung des Umsatzes bewirken. Füttert man jeden der drei Nahrungsstoffe für sich, entsprechend dem Calorienbedarf, so beträgt die spezifisch-dynamische Wirkung

bei Eiweiß über . . . . 30 %
„ Fett . . . . 13 %
„ Zucker . . . . 6 %

Mering und Zuntz[2]) waren geneigt, die Ursache der spezifisch-dynamischen Wirkung in einer gesteigerten Arbeit der Verdauungsdrüsen zu sehen. Gegen diese Auffassung sprechen Versuche von Schöpp[3]), nach denen Eiweißspaltprodukte auch bei rektaler Einführung die spezifisch-dynamische Wirkung hervorbringen. Lusk[4]) und seine Mitarbeiter fanden diese Wirkung selbst nach Einverleibung einer Aminosäure und eines Gemisches von Aminosäuren und kommen zu der Auffassung, daß Aminosäuren eine Reizwirkung ausüben, durch die die Verbrennungen gesteigert werden.

Die große spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes würde sicher bei einer reinen Eiweißkost, wenn sie vom menschlichen Verdauungskanal zu bewältigen wäre, zu Unbequemlichkeiten führen. Und das wird auch bei einer Eiweißmast nicht ausbleiben. „Auch in der

---

[1]) Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. 1902.
[2]) Pflügers Arch. **15**. 634. 1877; **32**. 173. 1883.
[3]) Arch. f. klin. Med. **110**. 284. 1913.
[4]) Journ. of biol. Chem. **13**. 155. 1912. Arch. of internat. Med. 12. 485. 1913.

Fieberernährung, sagt Rubner, kann dem Menschen durch einseitige Anwendung eiweißreicher Kost wenig gedient sein. Und wenn auch die Steigerung der Körpertemperatur unter solchen unzweckmäßigen Eingriffen keine sehr wesentliche sein mag, so würde doch in der stärkeren Inanspruchnahme der Hilfsmittel physikalischer Regulation eine Mahnung liegen, diesen Nahrungsstoff, wie es ja zumeist mit Recht geschieht, zu meiden."

Biologische Wertigkeit der Eiweißkörper. Eiweißminimum.

Unser Nahrungsinstinkt hat die Größe der Eiweißaufnahme auf einen annähernd konstanten Wert, der von dem theoretischen Minimum und dem theoretischen Maximum weit entfernt liegt, eingestellt. Daß die durchschnittliche Eiweißration größer ist, als der Abnutzungsquote und der Besorgung einer hinreichenden Menge Vorratseiweiß entspricht, bedarf der Begründung. Da ist die Feststellung, der Thomas[1]) große Untersuchungen gewidmet hat, von Bedeutung, daß verschiedene Eiweiße von sehr verschiedener biologischer Wertigkeit sind, d. h., daß bei ausreichendem Kohlehydratgehalt der Nahrung das Stickstoffgleichgewicht von sehr unterschiedlichen Mengen der einzelnen Eiweißkörper erhalten wird, so (Rubner)

von 37 g Kartoffeleiweiß,
„ 61 „ Reiseiweiß,
„ 81 „ Broteiweiß,
„ 93 „ Kuhmilcheiweiß.

Es gibt also nicht ein Eiweißminimum, sondern es gibt viele Eiweißminima. Und nicht der ganze Stickstoff eines jeden Eiweißes ist geeignet, für den N der Abnutzungsquote einzutreten.

Wollte man eine Ernährung mit dem Eiweißminimum durchführen, so müßte also für jeden Speisezettel, je nach der Art des Eiweißes und dem Gehalt an Fett und Kohlehydraten, das Eiweißminimum bestimmt werden. Da das unmöglich ist, so muß bei rationierter Ernährung die Eiweißmenge so gewählt werden, daß sie sicher über jedem Eiweißminimum bleibt. 70 g resorbierbares Eiweiß, von dem ein Drittel bis die Hälfte animalischer Herkunft ist, bei sonst gemischter Nahrung erscheinen, auch nach den Erfahrungen dieses Krieges, für eine Bedarfseinheit (Normalperson von 70 kg) ausreichend. Bei freier Ernährung liegen die Verhältnisse so, daß jede Kost, von genügendem calorischen Gehalt, die dauernd mit Wohlbehagen genossen werden kann, auch eine genügende Eiweißmenge enthält.

Der Eiweißbedarf der Frau ist entsprechend ihrem geringeren Körpergewicht und kleinerem Nahrungsbedarf 10—20 % niedriger als der des Mannes. Für die Zeit des Wachstums sind nur wenig höhere Zahlen anzusetzen, da nach Rubner und Heubner[2]) der Säugling mit einer Eiweißzufuhr von 1—3 g pro kg ausreichend wächst. Somit läßt sich der ganze Eiweißmindestbedarf des deutschen Volkes, den man als das volkswirtschaftliche Eiweißminimum bezeichnen kann, berechnen. Er

[1]) Arch. f. Physiol. 219. 1909.
[2]) Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 1. 1. 1905.

beträgt für das Jahr 1911 bei einer Bevölkerungszahl von rund 65 Millionen, die 49,5 Bedarfseinheiten, d. i. Normalpersonen entsprechen, rund 4000 t Eiweiß täglich [1]).

Es erhebt sich nun die Frage, ob die verschiedene biologische Wertigkeit der Proteïne durch ihre verschiedene Fähigkeit bedingt ist, arteigenes Eiweiß zu bilden. In diesem Sinne spricht die sehr wichtige Beobachtung von Rubner und Heubner, daß für die Erhaltungsdiät des natürlich ernährten Säuglings — d. i. bei einer Ernährung mit arteigenem Eiweiß —, nur 5 % Eiweißcalorien notwendig sind. Rubner berechnet für den Erwachsenen, wenn es für diesen ein so ideal zusammengesetztes Eiweiß gäbe, einen Mindesteiweißbedarf von 31,4 g. Dieses Ideal ist etwa bei den Menschenfressern verwirklicht. An entsprechenden Versuchen mit Hunden, die mit Hundefleisch gefüttert wurden, fand Michaud [2]), daß zur Erhaltung des N-Gleichgewichts geringere Mengen Eiweiß notwendig waren als bei der Fütterung von körperfremden Eiweiß und „daß es gelingt, ein Säugetier mit derjenigen Eiweißmenge im Gleichgewicht zu halten, die es nach langdauerndem Eiweißhunger im Minimum umsetzt, aber nur, wenn man sie ihm in Form des körpereigenen Eiweißes verfüttert".

Frank und Schittenhelm [3]) haben bei ganz ähnlicher Versuchsanordnung aber ganz schwankende Ergebnisse gehabt, und Hoeßlin und Lesser [4]) haben im Gegensatz zu Michaud beobachtet, daß die Verfütterung des Hungerverlustes bei Zufuhr von Hundeeiweiß nicht zum N-Gleichgewicht führt.

Der Aufbau des arteigenen Eiweißes geht nach dem Gesetz des Minimums vor sich (Abderhalden [5])). Ein solches Gesetz des Minimums hat Justus von Liebig für die Pflanzen aufgestellt. Sein Gesetz besagt, daß sich die Zunahme der Trockensubstanz einer Pflanze nach dem im Minimum vorhandenen Nährstoff richtet. Ganz analog ist das Maß der Eiweißsynthese im Tierkörper abhängig von dem Quantum der in geringster Menge vorhandenen notwendigen Aminosäure. Magnus-Levy [6]) veranschaulicht das Gesetz des Minimums durch folgende schematische Rechnung:

Es enthalten:

	I Leucin	II Tyrosin	III Diaminosäuren
100 g Körpereiweiß . . .	1,0	1,0	1,0
100 g Nahrungseiweiß . .	0,8	1,0	1,1

Dann können von den Gruppen II und III des Nahrungseiweißes nur je 0,8 zur Synthese verwandt werden, so daß 100 g Nahrungseiweiß nur 80 g Körpereiweiß ergeben. Bei der außerordentlichen Verschieden-

---

[1]) Eltzbacher, Die deutsche Volksernährung und der englische Aushungerungsplan. Braunschweig 1915.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 59. 405. 1909.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. 99. 1911; 78. 157. 1911.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 78. 345. 1911.
[5]) Lehrb. d. physiol. Chem. 1906. S. 224.
[6]) Physiologie des Stoffwechsels in von Noordens Pathologie des Stoffwechsels 1. 1906.

heit der Zusammensetzung der Proteine — so enthält Serumeiweiß 8—9%, Gliadin (aus Weizen) 43% Glutaminsäure —, muß also der nicht zur Synthese verwendbare Rest und damit der minimale Eiweißbedarf von ganz verschiedener Größe sein.

Ernährung mit unvollständigen Eiweißkörpern.

Die Ansicht von Abderhalden setzt voraus, daß der tierische Organismus Aminosäuren nicht oder nicht in ausreichendem Maße bilden kann und daß auch die Bildung einer Aminosäure aus der anderen nicht in dem zur Konstruktion des arteigenen Eiweißes erforderlichen Umfange möglich ist. Davon wird weiter unten noch die Rede sein. Diese Voraussetzungen finden eine Stütze in der Tatsache, daß „unvollständige Eiweißkörper", d. h. solche, denen eine Aminosäure oder mehrere Aminosäuren fehlen, als einzige Eiweißquelle völlig untauglich sind.

So ist es nicht möglich, mit Gelatine, die kein Tyrosin (Millonsche Reaktion negativ) und kein Tryptophan enthält, den Eiweißbestand zu erhalten. Legt man aber diese Aminosäuren dem unzureichenden Futter zu, so tritt Stickstoffgleichgewicht ein. Die gleichen Beobachtungen haben Osborne und Mendel[1]) mit einem anderen unvollständigen Eiweißkörper, dem Zeïn (aus Mais) gemacht, dem Glykokoll, Lysin und Tryptophan fehlen. Im Gegensatz dazu ist Caseïn, das kein Glykokoll enthält, ein zur Ernährung ausreichender Eiweißkörper. Der tierische Organismus ist imstande, Glykokoll in großem Maßstabe zu bilden. Das Glykokoll, die einfachste Aminosäure, nimmt eine Sonderstellung ein; sie wird auch normalerweise im Harn ausgeschieden und sie geht Bindungen mit anderen Säuren ein. So bildet sie mit Benzoësäure Hippursäure

$$C_6H_5 \cdot COOH + NH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH = \underbrace{C_6H_5 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH}_{\text{Hippursäure}}$$

Führt man einem Tier (Pflanzenfresser) längere Zeit Benzoësäure zu, so scheidet es mit der Hippursäure viel mehr Glykokoll aus, als es ursprünglich in seinem Bestande hatte. Unter diesen Verhältnissen tritt also eine Neubildung von Glykokoll ein, die sicher nicht aus Ammonium und Essigsäure erfolgt, sondern vermutlich aus Ammonium und einem Aldehyd, von denen Acetaldehyd und besonders die Glyoxylsäure (COH · COOH) in Betracht kommen. Daß Aldehyd und Ammoniak leicht miteinander in Verbindung treten, haben wir bereits bei der Formoltitration kennen gelernt. Daß Aldehyde, und besonders solche mit einer Kette von 2 und 3 C-Atomen intermediär entstehen, werden wir später (vgl. S. 119—121) erfahren. Wenn der tierische Organismus imstande ist, diese einfachste Aminosäure in großem Maße und, wie wir bald sehen werden, auch einige andere aufzubauen, so geht ihm doch sicher die Fähigkeit ab, die aromatischen und die heterocyclischen Gruppen zu bilden. Eiweißkörper, denen diese Aminosäuren fehlen, sind zur Ernährung nicht zulänglich. Die „Cyclopoiese", d. i. die Bildung der

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 80. 307. 1912.

Aminosäuren mit einem Ring (Osborne und Mendel), ist eine Eigenschaft der Pflanzenzellen.

Die Frage des Eiweißbedarfs, die in den letzten Jahren im wesentlichen unter dem Gesichtspunkt der Eiweißrekonstruktion, der Bildung des arteigenen Eiweißes, betrachtet worden ist, hat eine neue Beleuchtung erfahren durch Untersuchungen, von denen besonders die sehr bedeutsamen von Osborne und Mendel [1]) zu nennen sind. Diese Autoren sind von der Basis ausgegangen, daß fortgesetztes Wachstum ein Index der Proteïnsynthese ist. Sie fanden, daß ein Unterschied sei zwischen einer Deckung des Stickstoffbedarfs, d. h. dem Ersatz der Abnutzungsquote, und einem Eiweißansatz, wie er bei dem Wachstum erfolgt. Es gibt Eiweißkörper, wie die Gelatine und das Zeïn [2]), dem Glykokoll, Lysin und Tryptophan fehlen, die weder das eine noch das andere vermögen, während Gliadin, ein Eiweißkörper des Weizens, dem Glykokoll und Lysin fehlen, wohl den Stickstoffbedarf deckt, aber für das Wachstum unzureichend ist. Wird die Gliadinnahrung durch Lysin ergänzt, so tritt das Wachstum ein. Daraus folgt, daß Lysin vom tierischen Körper nicht gebildet werden kann und für das Wachstum unentbehrlich ist. Diese Unentbehrlichkeit des Lysins kommt auch darin zum Ausdruck, daß die Eiweißkörper, die für das Wachstumsalter der Tiere bestimmt sind, sehr viel Lysin enthalten. An der Spitze einer von Osborne und Mendel gegebenen Reihe steht Lactalbumin mit 8,10 %, ihm sehr nahe Kuhcaseïn mit 7,61 %; das Vitellin (aus dem Eidotter des Huhnes) enthält 4,81 %.

Das Zeïn kann für das Wachstum wirksam gemacht werden, wenn ein Teil des Zeïns durch andere Eiweißkörper ersetzt wird. Die Mindestmenge des Zusatzeiweißes wird durch seinen Gehalt an den Aminosäuren bedingt, die dem Zeïn fehlen. Vom Lactalbumin (Lysin 8,1 %, Tryptophan vorhanden) genügen 25 % des Zeïns, während von Edestin (Eiweißkörper aus Hanfsamen Lysin 1,65 %, Tryptophan vorhanden) 75 % erforderlich sind. Eine geringere Menge von Edestin kann durch Lysin ergänzt werden.

Wird zu einer Zeïnnahrung Typtophan und Butter oder Lebertran zugelegt, so bleibt das Körpergewicht konstant; durch eine Zugabe von Gliadin zu Zeïn kann dasselbe erreicht werden. Osborne und Mendel kommen zu dem Schluß, daß Tryptophan für die Erhaltung, Lysin für das Wachstum notwendig sei.

Künstliche Ernährung. Wachstumssubstanz. Nahrungshormone (akzessorische Nahrungsstoffe).

Es gibt also eine calorisch ausreichende, auch genügend Eiweißstickstoff, Wasser und Salze enthaltende Nahrung, die aber trotzdem wegen der Art der Eiweißkörper eine unvollständige ist. Der Zusatz der fehlenden Aminosäuren in äquivalenten Mengen ergänzt die Nahrung, so daß die Lebensfunktionen in normaler Weise ablaufen. Daß aber

---

[1]) Journ. of biol. Chem. 17. 325. 1914.
[2]) Journ. of biol. Chem. 12. 473. 1912; 15. 311. 1913; 17. 325. 1914.

auch Butter und Lebertran bei dieser Ergänzung eine Rolle spielen, deutet auf neue Zusammenhänge hin, die, wenn sie auch mit dem Eiweißstoffwechsel vorerst nur in einem sehr losen Zusammenhange stehen, an dieser Stelle besprochen werden müssen.

Einen Stillstand des Wachstums beobachtete Hopkins [1]) auch an jungen Ratten, wenn er sie mit sorgfältig gereinigten Nahrungsstoffen in ausreichenden Mengen fütterte. Die Nahrung bestand aus 22 % Caseïn, 42 % Stärke, 21 % Rohrzucker, 12,4 % Fett und 2,6 % Salzen. Da Caseïn ein vollwertiger Eiweißkörper ist, so muß der Grund der Wachstumshemmung ein anderer sein, als in den obenerwähnten Versuchen von Osborne und Mendel. Hopkins machte nun die überraschende Entdeckung, daß der Zusatz einer kleinen Menge Kuhmilch (2—3 ccm täglich) das Wachstum in normaler Weise in Gang brachte. Folgende

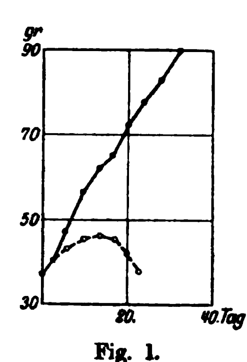


Fig. 1.
Untere Kurve: 6 Ratten bei künstlicher Ernährung ohne Milch.
Obere Kurve: 6 ebenso ernährte Ratten erhalten im Tage je 2 ccm Milch.

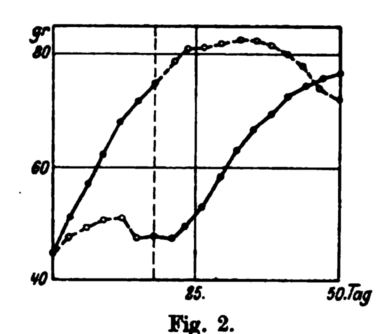


Fig. 2.
Untere Kurve: 8 männliche Ratten bei künstlicher Ernährung ohne Milch.
Obere Kurve: 8 ebenso ernährte Ratten erhalten im Tage je 3 ccm Milch.
Am 13. Versuchstage (gestrichelte Linie) wird den einen die Milch entzogen, den anderen gegeben.

Kurven zweier Versuche von Hopkins zeigen das in der überzeugendsten Weise.

Dieselbe Beobachtung machten Osborne und Mendel [2]), die statt der Milch auch eiweißfreie Milch, die den Milchzucker, die Salze und den Reststickstoff enthält, anwandten und geeignet fanden, das Wachstum aufrecht zu erhalten. Als diese Autoren aber dasselbe Ergebnis mit einer „künstlichen eiweißfreien Milch", d. i. einer Lösung der entsprechenden Salze mit Zusatz von Milchzucker hatten, waren sie geneigt, diese Wirkung nicht einem Wachstumsstoff, sondern den Salzen zuzusprechen. Schon früher hatte Röhmann [3]) Versuche an Mäusen mit reinen Nahrungsstoffen gemacht. Es war ihm gelungen, bei Zusatz von Serumeiweiß die Tiere durch zwei Generationen aufzuziehen und zur Fortpflanzung zu bringen. Bei Verwendung von Caseïn allein hatte er weniger

[1]) Journ. of Physiol. 44. 425. 1912.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 80. 376. 1914.
[3]) Über künstliche Ernährung und Vitamine. Berlin 1916.

gute Resultate. Seine Ergebnisse und die Wirkung der „künstlichen eiweißfreien Milch" sprechen gegen eine Wachstumssubstanz. Hopkins[1]) ist aber diesem Einwand nachgegangen und hat gefunden, daß die Handelslactose das Wachstum begünstigt, weil sie Spuren von stickstoffhaltiger Substanz enthält. Ein durch wiederholtes Umkrystallisieren gereinigter Milchzucker ist im Verein mit der Salzmischung von Osborne und Mendel nicht imstande, Wachstum auszulösen. Es scheinen also wirklich zu dem Wachstum Stoffe notwendig zu sein, von denen so geringe Mengen genügen, daß eine besonders gründliche Reinigung der Nahrungsstoffe vorgenommen werden muß, um ihr Fehlen mit Sicherheit zu erreichen.

Diese Stoffe haben Hofmeister und Hopkins akzessorische Nahrungsstoffe genannt. Funk hat den Namen Vitamine vorgeschlagen, der sich wohl als sehr geeignet erwiesen hat das Thema populär zu machen, aber wegen der in der wissenschaftlichen Nomenklatur nicht üblichen, mehr der Nährmittelreklame nachempfundenen Wortbildung nicht hätte Aufnahme finden sollen.

Diese wachstumfördernden Stoffe sind weit verbreitet in Nahrungsmitteln tierischer und pflanzlicher Herkunft, besonders reichlich den Fetten (Butter, Lebertran, Ätherextrakt aus Eigelb[2])) zugesellt. Die große Verwickeltheit des Problems ergibt sich aus den Beobachtungen von Funk und Macallum[3]), nach denen der Lebertran wohl bei Ratten, aber nicht bei Hühnern das Wachstum in Gang bringt.

Stepp[4]) hatte schon früher gefunden, daß Mäuse mit einer sorgfältig durch Alkohol extrahierten Nahrung nicht leben können. Stepp hatte daraus auf die Unfähigkeit des tierischen Organismus zum Aufbau der Lipoide geschlossen. Da es sicher ist, daß das Tier bei ausschließlicher Zufuhr von Phosphor in anorganischer Form alle organischen Phosphorverbindungen aufbaut[5]), und besonders auch, wie aus den Untersuchungen von Fingerling[6]) hervorgeht, bei lipoidfreier Nahrung eine ganz normale Bildung von Phosphatiden stattfindet (Untersuchungen an Enten, Messung der Phosphatidbildung durch Analyse der Eier), so ist der Deutungsversuch von Stepp offenbar nicht richtig. Aber aus seinem großen Beobachtungsmaterial geht hervor, daß in der Lipoidfraktion lebenswichtige Stoffe enthalten sind. Und zwar handelt es sich nicht um einen einzelnen Stoff, sondern um eine ganze Gruppe, wie daraus erhellt, daß eine insuffiziente Nahrung nicht bei allen Tierarten in der gleichen Weise wirkt und nicht bei allen Tierarten durch die gleiche akzessorische Substanz ergänzt wird.

Stepp hat weiterhin festgestellt, daß eine vollständige Nahrung durch langdauerndes Kochen so verändert wird, daß Mäuse durch sie nicht am Leben erhalten werden können. Daß zu hoch und zu lange erhitzte Milch gesundheitsschädlich ist, ist aus den zahlreichen

---

1) Zitiert nach Funk, Ergebn. d. Physiol. **13**. 376. 1913.

2) Mc Collum und Davis, Journ. of biol. Chem. **15**. 167. 1913.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **92**. 13. 1914.

4) Zeitschr. f. Biol. **57**. 135. 1911; **59**. 336. 1913; **66**. 339, 350, 365. 1916; Biochem. Zeitschr. **22**. 452. 1909.

5) Gregersen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**. 49. 1911.

6) Biochem. Zeitschr. **38**. 448. 1912.

Beobachtungen über die Möller-Barlowsche Krankheit, eine dem Skorbut nahestehende Affektion des Säuglingsalters, bekannt, die durch Fütterung grüner Gemüse, sowie durch Citronensaft u. ä. in überraschend schneller Weise heilt. Auch der Skorbut und die Segelschiff-Beri-Beri sind schon von jeher auf das Fehlen frischer Pflanzenstoffe in der Nahrung zurückgeführt worden. Diese Krankheiten sind durchaus nicht die Folge einer allgemeinen Unterernährung; sie brechen aus, wenn die Nahrung ausschließlich aus Brot, Stärke und Konserven besteht. Holst und Fröhlich [1]) haben bei Meerschweinchen durch ausschließliche Fütterung mit Brot eine Krankheit hervorgerufen, die dem Skorbut und der Möller-Barlowschen Krankheit sehr nahesteht. Die skorbutischen Veränderungen waren bei diesen Tieren schon zu einer Zeit nachweisbar, als noch keine Abmagerung eingetreten war. Die Krankheit konnte durch eine Beigabe von ganz geringen Mengen frischer Gemüse (1 g Kohl täglich) oder von Citronensaft verhütet werden. Sehr wichtig ist, daß die antiskorbutischen Eigenschaften der Grünstoffe durch Erhitzen und durch Trocknen ganz wesentlich abnehmen.

Auch die Beri-Beri-Krankheit, die in den tropischen Ländern sehr verbreitet ist, hatte man schon seit langer Zeit mit einer einseitigen Reisernährung in Beziehungen gebracht, ohne daß es möglich war, die Ursachen näher festzustellen. Daß die Krankheit besonders bei der Ernährung mit poliertem (d. i. der Schale und des Silberhäutchens beraubtem) Reis entsteht, hatten Vordermann [2]) und Eykmann [3]) gefunden. Dieser Forscher [4]) hat dann bei Vögeln durch Fütterung mit poliertem Reis eine Polyneuritis hervorgerufen, die mit der Beri-Beri des Menschen klinisch und anatomisch einheitlich ist. Ungeschälter Reis erhält die Tiere gesund, und Zusatz von Reiskleie zum polierten Reis ist imstande, die Krankheit zu verhüten und zu heilen. Eykmann versuchte als erster eine Erklärung für diese Erscheinungen, indem er sagte, daß die Krankheit ausbricht, weil in der Nahrung Stoffe fehlen, die für den Stoffwechsel des Nervensystems von Bedeutung sind. Die Möglichkeit der experimentellen Erzeugung der Krankheit und das große Ausgangsmaterial in der Reiskleie haben dazu geführt, die chemische Natur der wirksamen Substanz zu untersuchen. Funk [5]) und Suzuki [6]) haben ungefähr gleichzeitig diese Arbeit aufgenommen, und beide haben wirksame krystallinische Stoffe erhalten. Der von Funk gefundene Körper hat die empirische Formel $C_{17}H_{20}N_2O_7$. Funk hat auch das Allantoin, Hydantoin und einige Pyrimidinbasen wirksam gefunden. Es scheint also, als ob die akzessorischen Stoffe zu der Nucleïnbasenreihe gehören.

Alle Tiere, die mit einer insuffizienten Nahrung gefüttert werden, verlieren die Eßlust. Es ist sehr bemerkenswert, daß die Beigabe der Ergänzungsstoffe den Appetit sehr schnell wiederherstellt [7]).

[1]) Journ. of Hyg. 7. 634. 1907; Zeitschr. f. Hyg. 72. 1. 1912.
[2]) Zitiert nach Funk, Ergebn. d. Physiol. 13. 155. 1913.
[3]) Virchows Arch. 149. 187. 1897.
[4]) Ebenda 148. 523. 1897.
[5]) Ergebn. d. Physiol. 13. 125. 1913 (Literatur).
[6]) Biochem. Zeitschr. 43. 89. 1912.
[7]) Schaumann, Therap. Monatsh. 1915. S. 160.

Funk macht den Versuch der Erklärung dieser Verhältnisse. Er meint, daß die Tiere diese Stoffe nicht selbst zu bilden vermögen und sie in den Zeiten normaler Ernährung in den Geweben aufstapeln. Bei einer insuffizienten Nahrung zehren sie zuerst von den Vorräten in den weniger wichtigen Organen, nach deren Verbrauch aber von den Vorräten im Nervensystem, für deren Funktion die Stoffe von großer Bedeutung sind.

Wichtig ist, daß dieselbe unzureichende Nahrung bei der einen Tierart Polyneuritis, bei der anderen Skorbut erzeugt, ja daß sogar ein Individuum zu verschiedenen Zeiten mit je einer dieser Krankheiten reagieren kann, und daß manche Tiere auch gleichzeitig beide Affektionen davontragen. Da Funk festgestellt hat, daß die Nahrung von Hopkins, die das Wachstum verhindert, bei Tauben Polyneuritis macht, so sehen wir die vielseitige Wirkung der akzessorischen Nahrungsstoffe. An dem Wachstum und an den Funktionen des Nervensystems sind die endokrinen Drüsen sicher beteiligt. Es besteht also die Möglichkeit, daß die lebenswichtigen Stoffe zuerst auf die Blutdrüsen einwirken. Dafür spricht eine Beobachtung von Watson [1]), nach der bei jungen Mäusen und Ratten eine ausschließliche Mehlnahrung eine Degeneration der Schilddrüse herbeiführt.

Die akzessorischen Stoffe sind in sehr vielen Nahrungsmitteln enthalten, so in Milch, Hirn, Hefe, Eigelb, Fleisch, in den Cerealien, vor allem in der Kleie, reichlich in frischem Gemüse, weniger im Fischfleisch. Die Mengen dieser Stoffe, die zur Verhütung der genannten Krankheiten genügen, sind so geringe, daß eine Bewertung nach dem Caloriengehalt wie bei den anderen Nahrungsstoffen gar nicht in Frage kommt. Man hat daher die Art der Einwirkung als eine fermentative (katalytische) oder als eine hormonale angesprochen. Da mit der Bezeichnung Hormone nicht mehr gesagt ist, als dem Stand des Wissens entspricht, so möchte ich zum Zwecke der Beseitigung des Wortes Vitamin als Benennung den Ausdruck Nahrungshormon oder exogenes Hormon vorschlagen.

Drittes Kapitel.

Hunger, toxogener Eiweißzerfall. Fieber. Eiweißmast.

Der Hunger.

Das Fehlen der Nahrungshormone ist ein partieller Hunger. Bei der Definition des Hungers, der in der Physiologie und am Krankenbett eine sehr große Rolle spielt, ist zu berücksichtigen, daß es einen allgemeinen Hunger gibt, bei dem jede Nahrung, auch das Wasser, fehlt, und daß ein partieller Hunger durch das Fehlen eines lebenswichtigen

[1]) Journ. of exp. Physiol. 5. 239. 1913.

Stoffes (Eiweiß, Kochsalz, Phosphat etc.) bedingt ist. Lipschütz[1]) definiert den Hungerzustand in folgender Weise: Wenn die Gesamtheit der Dissimilationsprozesse den Assimilationsprozessen die Wagschale hält, so ist Stoffwechselgleichgewicht gegeben. Wenn ein Vorgang aus der Reihe der dissimilierenden Vorgänge den entsprechenden aus der Kette der assimilierenden überwiegt, ist ein spezieller Fall des Hungerzustandes (partieller Hunger) vorhanden.

Wir wollen aus dem großen Gebiete der Lehre des Hungers nur die für die Klinik wichtigsten Punkte besprechen. Der Gesamtumsatz wird im Hunger zunächst nicht eingeschränkt. Erst bei vorgeschrittener Inanition kommt es zu einer Herabminderung der Verbrennungen. Bei solchen Personen hat man bei einer Nahrungszufuhr von 22—27 Calorien für das Kilogramm Gewichtsstillstand und -zunahme beobachtet[2]). Diese Veränderung auf eine Umstimmung des Protoplasmas oder eine Verminderung der Vitalität zu beziehen, ist mehr eine Umschreibung als eine Erklärung. Zu beachten ist, daß es sich um ermüdete Menschen handelt, die einen sehr geringen Muskeltonus haben. Zuntz und Hagemann[3]) haben gefunden, daß der Sauerstoffverbrauch ermüdeter Pferde um 11,5 % geringer ist als der ausgeruhter Tiere. Deren Mehrverbrauch wird durch nicht sichtbare Bewegungen verursacht, also durch Muskelkontraktionen und -spannungen, die durch Wohlbefinden und Kraftgefühl ausgelöst werden und die Haltung des frischen Tieres herbeiführen.

Die Zusammensetzung des Körpers erfährt bei langdauerndem Hunger sehr starke Veränderungen. Zuerst nimmt der Glykogengehalt ab. Das Glykogen verschwindet aber nicht völlig, sondern es bildet sich in geringem Maße ständig aus Eiweiß neu. Von den anderen Stoffen erfährt die stärkste Verminderung der Fettgehalt; auch der Eiweißbestand sinkt erheblich. Die Abnahme des Körpergewichtes, des Protoplasmas, der Asche, des Wassers und des Fettes findet nicht im selben Verhältnis statt. In ungleicher Weise sind auch die einzelnen Organe an dem Gewichtsverlust beteiligt. Die Muskeln nehmen stärker ab als die großen Drüsen, und Herz und Zentralnervensystem scheinen gänzlich unversehrt zu bleiben. Das Hämoglobin vermindert sich weniger rasch als andere Eiweißkörper im Blute. Es leben also im Hunger die wichtigsten Organe auf Kosten der weniger wichtigen. Es findet ein lebhafter Umbau bei diesem Kampf der Organe statt, der durch kein Beispiel besser beleuchtet wird, als durch die klassischen Beobachtungen Mieschers[4]) am Rheinlachs, der, während er zum Laichen aus dem Meere den Strom hinaufwandert, neun Monate lang hungert, in dieser Zeit um 50% an Gewicht verliert und auf Kosten eines Teiles seiner mächtigen Muskulatur die Geschlechtsorgane ausbaut. Dieser Kampf der Teile im Hunger macht es möglich, daß ein Zustand des Hungers und der Unterernährung so lange ertragen wird, wie es in Versuchen an Mensch und Tier aber auch am Krankenbett beobachtet worden ist.

---

[1]) Zur allgemeinen Physiologie des Hungers. Braunschweig 1915.
[2]) Fr. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. 16. 496. 1889.
[3]) Landwirtschaftl. Jahrb. 27. Erg.-Bd. 3. 1898.
[4]) Die histochemischen und physiologischen Arbeiten. Leipzig 1897.

Das Auftreten von Acidose beim Hunger, seine Ursachen und seine Folgen, werden wir später kennen lernen. Von besonderer Bedeutung, und für den Ausgang des Hungerzustandes entscheidend, ist der Verlauf der Eiweißzersetzung. Nachdem das Vorratseiweiß verbraucht ist, sinkt die Stickstoffausscheidung, um eine leichte Steigerung zu erfahren, wenn der Glykogenvorrat verbrannt und damit die eiweißsparende Wirkung des Zuckers erloschen ist. Nach dieser leichten Erhöhung tritt dann eine neue Verminderung und eine längere Konstanz ein, die dem Eiweißminimum entspricht. Erst prämortal kommt es zu einer stärkeren Eiweißzersetzung, deren Wesen verschieden gedeutet worden ist. Voit [1]) und Rubner [2]) sahen die Ursache in der hochgradigen Fettarmut; Schulz [3]) dachte an einen akut einsetzenden allgemeinen Zelluntergang. Mansfeld und Hamburger [4]) fanden, daß die prämortale Eiweißzersetzung des Hungers beim schilddrüsenlosen Tier nicht eintritt und kommen zu der Meinung, daß die Reize, die den Eiweißzerfall machen, durch Vermittlung der Schilddrüse wirken.

Toxogener Eiweißzerfall.

Die prämortale Eiweißzersetzung im Hunger steht also vielleicht mit einem Gift in Zusammenhang. Giftige Stoffe, die den Eiweißbestand des Körpers angreifen, sind bekannt, und ein toxogener Eiweißzerfall ist ein wichtiger pathologischer Vorgang. Die Krankheiten, bei denen diese für den Organismus folgenschwere Stoffwechselanomalie auftritt, sind Infektionskrankheiten, bösartige Neubildungen, gewisse Formen des Morbus Basedowii und des Diabetes mellitus, die akute Leukämie, die Bantische Krankheit, die akute gelbe Leberatrophie, die Phosphorvergiftung und andere Intoxikationen. So beobachteten wir bei einer Opiumvergiftung nach 1 g Pantopon in den ersten 12 Tagen bei fast völligem Hunger eine Stickstoffausscheidung von 134 g, d. i. 11,15 g für den Tag. Da eine degenerative Nierenerkrankung durch die Vergiftung entstanden war, die in den ersten Tagen eine Oligurie zur Folge hatte, so war in dieser Zeit die N-Ausscheidung sehr klein, die Retention groß. Nachdem aber die Diurese schon 4 Tage gut im Gange war, kam am 5. Tage die Höhe der Stickstoffausscheidung mit 26,32 g. Der etwas fettleibige Kranke nahm in den ersten 2 Wochen etwa 15 kg an Gewicht ab. Es waren also Gesamtumsatz und Eiweißumsatz zweifellos viel größer als sie bei Hunger ohne Gifteinwirkung gewesen wären.

Eiweißumsatz im Fieber.

Fr. Müller [5]) beobachtete bei einem Typhuskranken einen täglichen Verlust von 10,8 g N (= 65 g Eiweiß = 318 g Muskel). Leyden und Klemperer [6]) fanden, daß bei fiebernden Kranken eine Aufnahme von

[1]) Zeitschr. f. Biol. 19. 336. 1883.
[2]) Zeitschr. f. Biol. 30. 510. 1894.
[3]) Pflügers Arch. 76. 379. 1899; Zeitschr. f. Biol. 41. 368. 1901.
[4]) Pflügers Arch. 152. 50. 1913.
[5]) Zentralbl. f. klin. Med. 1884.
[6]) Handb. d. Ernährungstherap. 2. 345. 1904.

25 g Nahrungs-N nicht genügt, um das Körpereiweiß vor Verfall zu schützen. Dieser Eiweißzerfall bei Infektionskrankheiten ist nicht streng an die Zeit des Fiebers gebunden. Naunyn[1]) beobachtete bei einem Falle von Typhus exanthematicus am 10. Fiebertage eine geringe Harnstoffausscheidung, am 14. Krankheitstage aber bei normaler Temperatur eine sehr starke Steigerung. Diese epikritische Stickstoffausscheidung ist für diesen Fall und ähnliche in ihrem Wesen dunkel; in anderen, so bei der kruppösen Pneumonie, ist sie durch die Lösung der großen eiweißhaltigen Exsudatmassen bestimmt.

Shaffer[2]) hat gezeigt, daß auch im Fieber ein Stickstoffgleichgewicht erzielt werden kann, wenn man mit einer erhöhten Eiweißzufuhr eine sehr reichliche Kohlehydratfütterung verbindet.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Mitteilungen erschienen, die den Eiweißzerfall im Fieber und auch bei der Phosphorvergiftung nicht für einen toxogenen ansehen, sondern für die Folge des mit der Krankheit einhergehenden Hungerzustandes halten. Grafe[3]) hat den Stoffumsatz im Infektionsfieber untersucht und eine Wärmebildung von 38 Calorien im Mittel für das Kilogramm gefunden. An der Wärmebildung ist das Eiweiß, an der N-Ausscheidung gemessen, zu 18,4% beteiligt. Der Anteil des Eiweißes am Gesamtumsatz ist also nach Grafe beim hungernden Fieberkranken ebenso groß wie im Hunger ohne Fieber. Die gleiche Beobachtung wurde im Tierversuch gemacht. Bei Fieberkranken und auch bei experimenteller Phosphorvergiftung wurde N-Gleichgewicht und Erhaltung des Körpergewichtes durch eine sehr reichliche Calorienzufuhr (50 für das kg) bei einem Eiweißgehalt der Nahrung von 1—2 g für das Kilogramm erzielt[4]). Dieser Meinung von Grafe widerspricht Fr. Müller[5]), gestützt auf Versuche von Kocher[6]), der bei einem Eiweißminimum von 3 g Harn-N sowohl bei reichlicher Calorienzufuhr, als bei Kohlehydratkarenz und auch bei unzureichender Nahrung durch Muskelarbeit eine Steigerung der Verbrennungen um etwa 100% herbeiführte, ohne daß eine Erhöhung der N-Ausscheidung eintrat. Bei Fieberkranken dagegen konnte durch eine eiweißarme, aber sehr kohlehydratreiche Kost (4000—6000 Calorien) d. i. bis 80 Calorien für das Kilogramm, ein erheblicher Eiweißabbau nicht verhütet werden. Die Stickstoffausscheidungen (13—22 g) waren zweifellos weit höher, als sie bei nicht fiebernden, auf diese Weise ernährten Menschen sind.

Obwohl also zwischen den Ergebnissen der Forschung noch keine Übereinstimmung besteht, sind doch die Versuche der Schule von Fr. Müller, die beweisen, daß Steigerung des Umsatzes und Kohlehydratkarenz nicht zu einer Erhöhung der Eiweißzersetzung führen, so ein-

---

[1]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 18. 49.
[2]) Zitiert nach Lusk, Ernährung und Stoffwechsel. 1910. S. 299.
[3]) Kongr. f. inn. Med. 1913. 57; Münch. med. Wochenschr. 1913. 569.
[4]) Rolland, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 107. 440. 1912. — Pfannmüller, ebenda 112. 110. 1913. — Rettig, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 76. 345. 1916.
[5]) Kongr. f. inn. Med. 1913. 57.
[6]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 115. 82. 1914.

drucksvoll, daß der toxogene Eiweißzerfall bei Infektionskrankheiten als bestehend angenommen werden muß.

Es erhebt sich nun die Frage nach dem Grunde dieser für Ernährung und Schicksal der Fieberkranken so wichtigen Erscheinung. Da Erhöhung der Temperatur die biochemischen Reaktionen beschleunigt, so war die nächstliegende Annahme, daß die Hyperthermie an sich den Eiweißzerfall macht. Der Beobachtung von Linser und Schmidt[1]), daß Erwärmung über 40° vermehrte N-Ausscheidung zur Folge hat, stehen neuere Versuche von Graham und Poulton[2]) gegenüber, die dieses Resultat nicht hatten. Bei Infektionskrankheiten (Malaria) soll die Steigerung des Eiweißzerfalls der Temperaturerhöhung zeitlich vorausgehen und auch dann bestehen, wenn das Fieber durch antipyretische Mittel herabgedrückt wird. Da auch der Eiweißzerfall der Höhe des Fiebers durchaus nicht parallel geht, so ist die Temperatursteigerung gewiß nicht der Grund der erhöhten N-Ausscheidung. Wir müssen wohl eine Toxinwirkung auf das Protoplasma annehmen. Am Tier konnte durch Injektion von Diphtherietoxin, Heuinfus u. dgl. eine erhöhte, durch Kohlehydrat nicht zu verhindernde Eiweißzersetzung beobachtet werden[3]). Heilner[4]) führt den Eiweißzerfall im Fieber auf den Wegfall eines schützenden Prinzips zurück, das mit dem Komplement in einem Zusammenhang steht. Er fand beim Schwinden des Komplements eine Zunahme der Eiweißzersetzung und Sinken der Temperatur. Es ist also möglich, daß die Abwehrreaktionen an den Veränderungen des Eiweißstoffwechsels beteiligt sind.

Bei der Erhöhung des endogenen N-Umsatzes (Folin) treten, wie schon seit langem bekannt ist, diejenigen Abbauprodukte in vermehrter Menge auf, die für den endogenen N-Stoffwechsel charakteristisch sind: Harnsäure, Kreatinin und auch Kreatin. Wie bei einem beschleunigten Abbau zu erwarten, erscheinen Zwischenprodukte im Blut und im Harn. So ist eine Steigerung der Aminosäurenausscheidung bei Infektionskrankheiten (insbesondere bei Typhus und Flecktyphus) und eine Albumosurie gefunden worden.

Krehl und Matthes[5]) haben durch Injektion von Albumosen Temperaturveränderungen hervorgerufen. Wenn auch die Albumosämie nicht die Ursache des Infektionsfiebers ist, so sind doch die Beobachtungen von Krehl und Matthes, daß durch wiederholte parenterale Einverleibung von Eiweiß Fieber und Temperatursturz entstehen, von grundlegender Bedeutung für die Lehre vom Wesen des Fiebers geworden. Die Studien über Immunität und Anaphylaxie haben ergeben, daß bei sensibilisierten Tieren eine Reinjektion zu einem streng spezifischen Temperatursturz führt. Die Veränderung der Körperwärme ist sowohl von der Sensibilisierungsperiode als auch von der Menge des

---

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 75. 514. 1904.

[2]) Quart. Journ. of Med. 6. 82. 1912.

[3]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 69. 239. 1912.

[4]) Zeitschr. f. Biol. 59. 321. 1912. Vgl. auch Folena, Ann. d. igin. sperim. 22. 297. 1912.

[5]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 35. 222. 1890; 36. 437. 1891. — Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 54. 39. 1895.

Antigens abhängig. Solche Antigene liefern die Bakterien und alle parenteral einverleibten Eiweißkörper. Das aseptische Fieber, zum Beispiel das Caseïnfieber der Säuglinge, ist daher wesensgleich dem Infektionsfieber. Friedberger [1]) hält die verschiedenen Formen (Kurven) der Infektionsfieber für anaphylaktische, durch das Anaphylatoxin hervorgerufene Erscheinungen. Darüber sind die Meinungen geteilt. Naheliegend erscheint, daß das allen gemeinsame perakute Stadium, das unter den Zeichen der höchsten vasomotorischen Schwäche mit Temperatursturz schnell zum Tode führt, ohne daß die unterschiedlichen Organveränderungen in den Vordergrund treten, durch dasselbe Gift verursacht wird. Wie verwickelt die Vorgänge sind, die durch Sensibilisierung entstehen, hat die Aufdeckung der streng spezifischen Veränderung der Organe gelehrt, die durch Vorbehandlung mit Eiweiß in einen Zustand der Überempfindlichkeit kommen. Für die Lehre vom Fieber ist eine Arbeit von Hashimoto [2]) von dem allergrößten Interesse, die zeigt, daß durch Vorbehandlung mit artfremdem Eiweiß die Ganglienzellen des Fieberzentrums in streng spezifischer Weise überempfindlich werden.

So haben die Verhältnisse des Eiweißabbaus sowohl für die Entstehung des Fiebers wie auch für seinen Verlauf eine hervorragende Bedeutung, gegen die das Verhalten der anderen Umsetzungen in den Hintergrund tritt.

Der Gesamtumsatz braucht beim Fieber nicht gesteigert zu sein. Wenn, wie das oft der Fall ist, eine leichte Steigerung besteht, so ist sie nicht durch die Temperaturerhöhung bedingt, sondern durch die mit dem Fieberzustand verbundene motorische Unruhe. In keinem Falle ist eine Erhöhung der Verbrennungen die Ursache des Fiebers, das nicht die Folge einer vermehrten Wärmebildung, sondern einer verminderten Wärmeabgabe ist. Bei langdauerndem Fieber, wie auch bei langdauernder Inanition nehmen die Verbrennungen ab, so daß 20—25 Calorien für das Kilogramm für die Ernährung ausreichend sein können. Dieser glücklichen, wenn auch in ihrem Wesen unklaren Einrichtung verdankt wohl mancher Typhuskranke in der Zeit der „strengen Diät" sein Leben.

Eiweißmast.

Das während einer Infektionskrankheit (und im Hunger) verlorene Eiweiß wird nach Überwinden der Krankheit bei guter Ernährung rasch wieder ersetzt, da, wie wir früher gesehen haben, der Körper in diesem Falle gierig Nahrungseiweiß zurückbehält. Ein besonderer Eiweißreichtum der Kost ist auch hier nicht unbedingt notwendig. Wenn kein Eiweißverlust vorangegangen ist, wird Nahrungseiweiß im Körper nicht, oder nur in ganz geringem Maße, abgelagert. Es gibt keine Eiweißmast.

---

[1]) Die Anaphylaxie in Kraus-Brugsch spez. Path. und Therap. 2. Bd. 1. 859. 1917.

[2]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 78. 370. 1915.

Es sind zwar einzelne Beobachtungen gemacht worden, nach denen bei Mastkuren recht erhebliche Stickstoffmengen im Körper verblieben, so in einem Falle von Grafe und Graham [1]), bei einer Steigerung des Körpergewichts von 42,4 auf 62,1 kg, 365 g. Aber dieser Stickstoff gehört nicht vollwertigem Organeiweiß an, sondern einem zirkulierenden Eiweiß. Es gibt keine Eiweißmast, die einer Fettmast vergleichbar wäre. Zwar kann sich Eiweiß, wie die Untersuchungen von Berg [2]) ergeben haben, in geringem Maße in der Leber ablagern; aber der Raum für Eiweißspeicherung ist nicht dem für Glykogen und nicht entfernt dem für Fett zur Verfügung stehenden zu vergleichen. Neben der Frage des Raumes ist es die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes, die einer Eiweißmast entgegensteht. In den allermeisten Fällen bewirkt eine erhöhte Eiweißzufuhr eine erhöhte Eiweißzersetzung und infolge der spezifisch-dynamischen Wirkung eine Steigerung des Gesamtumsatzes (bis um 40%), so daß keine Mast eintritt. Nach Bernstein und Falla [3]) ist die Möglichkeit einer Mästung überhaupt abhängig von den Verhältnissen der Eiweißzersetzung. Entspricht diese der Zufuhr, so tritt infolge der Umsatzsteigerung keine Mast ein. Erst die Speicherungsfähigkeit für Eiweiß macht den Ansatz stickstofffreien Materials möglich. Wenn es nicht möglich ist durch Untersuchung des Stoffwechsels über die individuellen Verhältnisse Aufschluß zu gewinnen, wird man vielleicht eine erfolgreiche Mastkur am besten mit einer Nahrung erreichen, die wenig Eiweiß (wenigstens solches animalischer Herkunft, das nach Bernstein und Falla leichter zersetzt wird als Pflanzeneiweiß), aber viel Fett und Amylaceen enthält. Eine solche Kost ist z. B. die der Haferkur. Der geringe Gehalt an Eiweiß wird bei geeigneten Kranken, insbesondere bei den konstitutionell mageren, durchaus unbedenklich sein, da man durch noch so reichliche Eiweißzufuhr aus einem Schwächling keinen starken Mann machen kann.

Es ist für den Arzt von größter Wichtigkeit, zu wissen, daß es nicht möglich ist durch eiweißreiche Nahrung einen Zuwachs an aktivem Protoplasma zu erzielen. Eine Vermehrung der Muskelfasern geschieht überhaupt unter gar keinen Umständen. Die Muskelfasern sind sämtlich von der embryonalen Entwicklung her vorgebildet; sie sind nur veränderlich in ihrer Größe, aber nicht durch Eiweißzufuhr, sondern durch Übung bei ausreichender Ernährung. Die Muskelleistung ist von dem Eiweißgehalt der Nahrung völlig unabhängig. Diese Erkenntnis führt uns dazu, den Wert der zahllosen Eiweißpräparate weit geringer einzuschätzen, als es von den Fabrikanten, dem Publikum und recht vielen Ärzten geschieht.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 73. 1. 1911. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 106. 564. 1912.

[2]) Biochem. Zeitschr. 61. 428. 434. 1914.

[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 122. 95. 1916.

Viertes Kapitel.

Auf- und Abbau der Aminosäuren. Harnstoff. Kreatin und Kreatinin. Proteïnogene Amine.

Aminosäurenbildung.

Die Fähigkeit der Tiere zur Aminosäurensynthese ist, wie F. Knoop[1]) und G. Embden[2]) gezeigt haben, größer als man früher angenommen hat. Es wird nicht nur Glykokoll gebildet, sondern es tritt, wenn man ein geeignetes Material zur Verfügung stellt, auch bei längeren Ketten eine Aminierung ein. Geeignet zur Aminosäurenbildung sind Säuren, die am α—C die Carbonylgruppe haben, also dieselbe Gruppe, die auch die Aldehyde besitzen, oder eine Gruppe, die sich leicht in die Carbonylgruppe umlagert, d. i. die Oxygruppe. Den ersten gelungenen Versuch einer solchen Synthese hat Knoop[1]) am Hund ausgeführt. Er verfütterte β-Benzylbrenztraubensäure und β-Benzylmilchsäure und fand im Harn Phenyl-α-Aminobuttersäure in Verbindung mit Essigsäure.

C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5
CH_2	CH_2	CH_2
CH_2	CH_2	CH_2
CO	$C\begin{smallmatrix}—H\\—OH\end{smallmatrix}$	$C\begin{smallmatrix}—H\\—NH_2\end{smallmatrix}$
COOH	COOH	COOH
β-Benzylbrenztraubensäure	β-Benzylmilchsäure	Phenyl-α-aminobuttersäure

Embden und Schmitz[2]) sahen, daß in der künstlich durchbluteten Hundeleber aus p-Oxyphenylbrenztraubensäure Tyrosin, aus Phenylbrenztraubensäure Phenylalanin, aus Milchsäure Alanin entsteht. Die Aminosäuren konnten isoliert werden; Tyrosin und Alanin waren optisch aktiv. Bei der Durchblutung stark glykogenhaltiger Lebern mit Ammoniumsalzen bildete sich reichlich Alanin. Da aus Zucker Milchsäure entsteht, so ist durch diese Versuche eine chemische Beziehung zwischen Eiweiß und Zucker auf dem Wege Milchsäure → Alanin wahrscheinlich gemacht. Diese Deutung der Versuche Embdens steht im Einklang mit den Beobachtungen früherer Stoffwechselversuche, nach denen N-Retentionen nur auftreten wenn in der Nahrung große Mengen Kohlehydrat gegeben werden. Aus dem Zucker bilden sich die Säuren, die aminierbar sind. Sehr bedeutende N-Retentionen sind wiederholt bei Diabetes melitus beobachtet worden. Neuerdings hat E. Grafe[1]) Zurückhaltung von N und sogar positive N-Bilanz und Gewichts-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 67. 489. 1910.
[2]) Embden und Schmitz, Biochem. Zeitschr. 29. 423. 1910.

zunahme bei kohlehydratreicher eiweißfreier Kost und Zulage von Ammoniumsalzen beobachtet und vermutungsweise als Eiweißsynthese gedeutet. Die Beobachtung der N-Retention ist auch unabhängig von Peschek[2]) und Abderhalden[1]) gemacht worden. Der Schluß, daß es sich um eine Eiweißbildung aus Ammoniak handelt, ist aber sicher nicht richtig. Abderhalden hat Konstanz und sogar Steigen des Körpergewichts bei reiner Kohlehydrat-Fettkost beobachtet, und Peschek hat die gleiche Wirkung wie von Ammoniaksalzen von essigsaurem Natrium gesehen. Es handelt sich also um die Wirkung von Salzen bestimmter organischer Säuren. Zu einem Verständnis dieses Vorganges kommt man vielleicht durch folgende Erwägungen. Die Zufuhr von Salzen verbrennbarer organischer Säuren (auch der Kohlensäure) bedeutet eine Belastung des Organismus mit Kationen (Na^+, NH_4^+ usw.), da die Anionen verbrannt und als CO_2 durch die Lungen abgegeben werden. In den Körpersäften besteht wie in allen Elektrolytlösungen eine Gleichzahl positiver und negativer Valenzen[3]). Die Desaminierung von Aminosäuren stellt eine Schaffung von Kationen dar. Werden von außen solche in den erwähnten Salzen zugeführt, so ist die Bildung neuer Kationen (die Desaminierung) erschwert. Derartige Hemmungen im Stoffwechsel werden wir später insbesondere bei der Acidose kennen lernen, bei der es infolge Ansteigens der Ammoniakwerte zu einer vermehrten Ausscheidung von Aminosäuren kommen kann. Es können also vielleicht durch diese Salze die letzten Phasen des Eiweißabbaus aufgehalten werden. An der Retention von Stickstoff nach Fütterung von Ammoniumsalzen können auch die Darmbakterien beteiligt sein, die das Ammonium zum Aufbau ihres eigenen Protoplasmas verwenden. Gegen eine Neubildung von Eiweiß aus Ammoniak und Säuren sprechen besonders die Fütterungsversuche mit unvollständigen Eiweißkörpern, von denen oben die Rede war. Es ist erwiesen, daß der tierische Organismus nicht alle Aminosäuren von Grund aufbauen kann.

Bei der Betrachtung des Eiweißstoffwechsels sind wir nun zur Kenntnis der Bildung von Aminosäuren, die in großem Maßstabe durch Spaltung des Proteïnmoleküls, und in einem beschränkten auf dem Wege der Synthese aus Ammoniak und einer Säure erfolgt, gekommen. Wir haben auch bereits von einer weiteren Zerlegung der Aminosäuren gehört, bei der Ammoniak und ein zweiter Körper entsteht, von dem später ausführlich die Rede sein wird. Jetzt soll zunächst der Stickstoff in seinen weiteren Schicksalen betrachtet werden.

Harnstoffbildung.

Das Ammoniumion, das durch Desaminierung der Aminosäuren frei wird, braucht für sein Eintreten in die Lösung der Körpersäfte ein Anion (Säurerest). Von den verfügbaren Anionen ist in größter Menge

---

[1]) Zahlreiche Mitteilungen in Zeitschr. f. physiol. Chem. 1913/14.

[2]) Biochem. Zeitschr. 52. 275. 1913.

[3]) H. Levy, Über die klinische Bedeutung des Ionengleichgewichts im Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Göttingen 1914.

und überall das Carbonat zur Stelle. Nach der Theorie von Schmiedeberg, die die nächstliegende und einfachste ist, entsteht zuerst Ammoniumcarbonat, aus dem durch Wasserabspaltung erst carbaminsaures Ammonium (vgl. Leber S. 247) und dann durch Abspaltung eines zweiten Moleküls Wasser Harnstoff werden kann.

$$C{=}O\begin{matrix}\diagup ONH_4\\ \diagdown ONH_4\end{matrix} \xrightarrow[-1\,H_2O]{} C{=}O\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown ONH_4\end{matrix} \xrightarrow[-1\,H_2O]{} C{=}O\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$$

Kohlensaures Ammonium — Carbaminsaures Ammonium — Harnstoff

Harnstoff ist das Diamid der Kohlensäure.

Wohl unter dem Einfluß der berühmten Entdeckung von Wöhler, der aus cyansaurem Ammonium durch eine intramolekulare Umlagerung Harnstoff herstellte, glaubte Hoppe-Seyler, daß auch im Organismus der Harnstoff auf diese Weise entstehe. Dafür haben sich experimentelle Anhaltspunkte nie finden lassen. Hofmeister[1]) nimmt an, daß bei der Oxydation N-haltiger Substanzen $-CO\,NH_2$, ein amidhaltiges Radikal und die Gruppe NH_2 gebildet werden, die sich zu Harnstoff zusammenfügen.

Schröder[2]) hat nachgewiesen, daß die überlebende Leber während der künstlichen Durchblutung aus kohlensaurem Ammonium und auch aus Ammoniaksalzen anderer organischer Säuren, die zu Kohlensäure verbrennen, Harnstoff bildet. Daß derselbe Prozeß intra vitam vor sich geht, ist daraus zu entnehmen, daß beim Hunde das Pfortaderblut bedeutend mehr Ammoniak enthält, als das Lebervenenblut. In der Leber verschwindet also Ammoniak. Verfüttert man Ammoniaksalze organischer verbrennbarer Säuren, so steigt die Harnstoffausscheidung. Aus diesen Beobachtungen geht die Bedeutung des Ammoniaks und die Bedeutung der Leber für die Harnstoffbildung mit Sicherheit hervor. Von den Störungen dieses Prozesses wird später die Rede sein (vgl. Leber, Acidose). Daß die Leber der einzige Ort der Harnstoffbildung sei, ist damit nicht gesagt. Da Harnstoff auch von Pflanzen (Pilzen) gebildet wird, so besteht die Möglichkeit — und darauf weisen experimentelle und klinische Beobachtungen hin —, daß auch andere tierische Organe und Gewebe diese Funktion besitzen. Sicheres Wissen haben wir aber nur bezüglich der Leber.

Von dem im Harn zur Ausscheidung kommenden Stickstoff sind ca. 80 % in der Norm und bei der gewöhnlichen Kost zum Harnstoff gehörig (vgl. Folins Versuche S. 14), 4—6 % sind als Ammoniak enthalten, 2 % werden als Aminosäuren ausgeschieden. („Über die physikalisch-chemischen Beziehungen, in denen diese 3 Stickstofffraktionen zueinander stehen", vgl. S. 185.) Von dem Teil des Harnstoffs, der in der Form von Harnsäure und Purinbasen ausgeschieden wird, soll bei dem Kapitel „Nucleoproteïde" die Rede sein.

[1]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 37.

[2]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 15. 364. 1882.

Kreatin und Kreatinin.

Eine Sonderstellung unter den N-haltigen Körpern des Harns nimmt das Kreatinin ein. Chevreul und Liebig [1]) stellten fest, daß Kreatin ein regelmäßiger Bestandteil des Muskels sei, und daß der Harn fast regelmäßig Kreatinin enthalte.

$$C\begin{cases} NH_2 \\ =NH \\ N(CH_3)CH_2\cdot COOH \end{cases} \qquad C\begin{cases} NH - C=O \\ =NH \quad | \\ N(CH_3) - CH_2 \end{cases}$$

Kreatin — Kreatinin (Kreatinanhydrid)

Das Kreatin ist, wie die Formel zeigt, ein Guanidin $\left(C\begin{cases} NH_2 \\ =NH \\ NH_2 \end{cases}\right)$ bei dem an einer Amidogruppe die Wasserstoffe durch $-CH_3$ (Methyl) und durch Essigsäure ersetzt werden, also Methylguanidinessigsäure. Und das Kreatinin ist das Anhydrid des Kreatins. Bei diesen einfachen chemischen Verwandtschaftsbeziehungen und bei der Leichtigkeit, mit der sich Kreatin in Kreatinin umwandelt, war es natürlich, das Kreatinin des Harns vom Muskelkreatin abzuleiten. Daß diese Umwandlung tatsächlich erfolgt, ist von Folin [2]) bestritten, aber von Pekelharing und Hoogenhuyze [3]) einwandfrei erwiesen worden.

Die Menge des im Harn ausgeschiedenen Kreatinins ist abhängig von der Art der Nahrung. Bei Fleischzufuhr steigt sie um einen von dem Kreatiningehalt des Fleisches abhängigen Betrag, den man als exogene Quote bezeichnet. Bei kreatinfreier Kost ist die Kreatininausscheidung unabhängig von Menge und Art des aufgenommenen Eiweißes. Sie ist für jedes Individuum konstant und steht in Beziehungen zu seinem Körpergewicht. Dieser endogene Kreatininwert ist nach Folin ein Maß des endogenen Zellstoffwechsels (vgl. S. 14). Pro Kilogramm Körpergewicht werden beim normalen Erwachsenen 15—20 mg endogenes Kreatinin ausgeschieden. Kreatin kommt im Harn von Kindern, bei Frauen während der Menstruation, Gravidität und Lactation vor, beim männlichen Erwachsenen nicht oder nur in Spuren. Im Hunger erscheint aber Kreatin im Harn. Auch bei Fieber, bei Morbus Basedowii, bei schweren Fällen von Diabetes melitus [4]) und insbesondere bei Acidose ist Kreatin im Harn beobachtet worden, ebenso bei der Stoffwechselstörung, die man durch Phlorrhizininjektionen herbeiführt. Die Kreatinausscheidung im Hunger kann durch Kohlehydratfütterung gleichzeitig mit der Gesamtstickstoffausscheidung zurückgedrängt werden. Im Hunger sowohl, wie bei den genannten krankhaften Zuständen, findet ein gesteigerter Eiweißzerfall statt und es scheint, daß bei diesem Eiweißabbau, ganz entsprechend der Lehre von Folin, Kreatin entsteht, und zwar in größeren Mengen als in Kreatinin umwandelbar ist. Wenn

[1]) Chemische Untersuchungen über das Fleisch. Heidelberg 1847.

[2]) Amer. Journ. of Physiol. 13. 45, 66, 117. 1905.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. 415. 1905; 64. 262. 1910; 69. 395. 1910; 75. 207. 1911.

[4]) Krause und Cramer, Journ. of Physiol. 40. 61. 1910.

diese Auffassung sich bestätigt, so könnte der qualitative Kreatinnachweis im Harn eine klinische Bedeutung für die Erkenntnis eines abnormen Eiweißzerfalls gewinnen. Der Ort der Umwandlung von Kreatinin in Kreatin ist vermutlich wenigstens zum Teil die Leber (Gottlieb und Stangassinger[1])). In der Tat hat man bei experimentellen Leberschädigungen (durch Phosphor oder Hydrazin) und bei Lebererkrankungen (Karzinom) Kreatin im Harn gefunden und auf die Schädigung der Leberfunktion bezogen. Kreatin und Kreatinin sind keine Endprodukte des Stoffwechsels. Nach Gottlieb und Stangassinger werden sie von den Geweben zerstört. Folin[2]) lehnt die Anschauungen dieser Autoren über die zerstörenden Fermente ab und hält das Kreatinin für ein der Ausscheidung leicht zugängliches echtes Endprodukt. Nach Pekelharing und Hoogenhuyze wird Kreatin intermediär zum Teil zerstört, zum Teil ausgeschieden und zum Teil in Kreatinin übergeführt, das Kreatinin dagegen schwerer angegriffen.

Das größte klinische Interesse hat das Kreatin bereits seit der Liebigschen Entdeckung durch seine Beziehung zum Muskel. Der normale menschliche Muskel enthält davon 0,30 %; der Gehalt des Kaninchenmuskels ist von verschiedenen Untersuchern in auffallender Konstanz zu 0,522 % gefunden worden (Rießer[3])). Man hat das Muskelkreatin zur Muskelfunktion in Beziehungen gebracht und bereits Liebig fand in den Muskeln eines gehetzten Fuchses die Kreatinmenge auf das zehnfache gesteigert. In der Folge wurden bei Versuchen an verschiedenen Objekten und in verschiedener Anordnung positive und negative Befunde erhoben, bis Pekelharing und Hoogenhuyze[4]) in geistvoller Weise das Problem lösten. Nicht die Muskelleistung an sich bewirkt eine Steigerung des Kreatins im Muskel und des Kreatinins im Harn, sondern nur die Art der Muskelbeanspruchung, die in dem Festhalten eines Spannungszustandes besteht und die als Tonus bezeichnet wird. Vielerlei deutet darauf hin, daß der quergestreifte Muskel zwei verschiedene Elemente enthält, solche, die sich schnell kontrahieren, und solche, die einen Spannungszustand erhalten, die also ihrer Funktion nach der glatten Muskulatur, die ja auch Tonusmuskulatur genannt wird, nahestehen. Daß die Arbeit dieser beiden Muskelarten unter ganz verschiedenen Energieumsetzungen erfolgt, geht aus Untersuchungen von Parnas[5]) über die Schließmuskel der Auster hervor.

Pekelharing und Hoogenhuyze zeigten, daß eine Hirnverletzung, die zu der Starre einer Körperhälfte führt, eine Steigerung des Kreatingehalts der Muskeln dieser Seite bewirkt, daß tonisierende Substanzen (Kalksalze, Veratrin, Nicotin) im Froschmuskel bei Reizung eine Kreatinvermehrung bedingen, und daß beim Menschen während des Strammstehens die Kreatinausscheidung im Harn steigt, während Tetanisierung von Muskeln und Muskelarbeit (Radfahren etc.) auf Kreatingehalt und Kreatininausscheidung ohne jeden Einfluß sind.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 52. 1. 1907; 55. 322. 1908.
[2]) Journ. of Biol. chem. 21. 2. 377. 1915.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 86. 443. 1913.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 64. 262. 1910.
[5]) Arch. f. d. ges. Physiol. 134. 441. 1912.

Die durch diese Untersuchungen auf das beste begründete Theorie steht in Übereinstimmung mit Betrachtungen und Anschauungen, die sich Shaffer [1]) gebildet hat. Dieser Autor hat die Kreatininausscheidung bei Kranken verfolgt und bei allen Bettlägerigen niedrige Werte gefunden. Da bei allen liegenden und insbesondere bei Schwerkranken (passive Lage!) der Muskeltonus herabgesetzt ist, so stehen die Befunde von Shaffer in vollem Einklang mit der Theorie von Pekelharing und Hoogenhuyze. Diese Untersuchungen eröffnen die Aussicht, in der individuellen endogenen Kreatininausscheidung, der Kreatininkonstante, ein Maß des individuellen Tonus, dem für die Leistungsfähigkeit eine große Bedeutung zukommt, zu finden. Auch die Beobachtung der Kreatininämie, die nach dem Vorgang von Folin [2]), Myers [3]) und J. Feigl [4]) mit Hilfe von Mikromethoden meßbar ist, kann neben der Lösung genannter anderer Fragen des Kreatin- und Kreatininstoffwechsels der Lösung dieses Problems dienstbar werden.

Die Entstehung des Kreatins im Tierkörper erfolgt sicher unabhängig von dem Zerfall der Nucleoproteïde, aber sicher abhängig vom Gewebseiweiß. Kreatin ist aber unseres Wissens im Eiweiß selbst nicht vorgebildet. Das Eiweiß enthält Arginin, d. i. Guanidin-α-Aminovaleriansäure, aus der beim Abbau über Guanidinbuttersäure Guanidinessigsäure entstehen kann, die nach Jaffé [5]) vom Kaninchen zu Kreatin methyliert wird. Nach Inouye [6]) bewirkt Argininzusatz zu einer autolysierenden Leber und im Durchblutungsversuch das Auftreten von Kreatin.

Methylierungen im Tierkörper.

Bei dieser Entstehungsweise und auch bei jeder anderen denkbaren gehört zur Kreatinbildung eine Methylierung, deren der tierische Organismus fähig ist. Die bekanntesten Vorgänge der Art sind die Entstehung von Tellurmethyl aus telluriger Säure (Hofmeister [7])) und von Methylpyridylammoniumhydroxyd aus Pyridin (His [8])). Im Harn von mit Phosphor vergifteten Hunden findet sich die erschöpfend methylierte γ-Aminobuttersäure, die aus Glutaminsäure entstanden ist [9]).

Methylierungen sind, wie Ackermann und Kutscher hervorheben, bei den Pflanzen und den Kaltblütern viel verbreiteter als bei den Warmblütern. Bei den Pflanzen finden sich methylierte Aminosäuren in großer Zahl. Nach Engeland [10]) stehen die völlig methylierten Aminosäuren in Beziehung zu den Alkaloiden (vgl. auch Schulze,

---

[1]) Berl. Ber. 42. 2962.
[2]) Journ. of Biol. Chem. 17. 469. 487. 1914.
[3]) Ebenda 20. 398. 1915.
[4]) Biochem. Zeitschr. 81. 14. 1917.
[5]) Amer. Journ. of Physiol. 23. 1. 1908.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. 430. 1906. — Dorner, ibidem 52. 225. 1907.
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 81. 71. 1912.
[8]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 33. 198. 1894.
[9]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 22. 253. 1887.
[10]) Ackermann und Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. 266. 1910.

$$
\begin{array}{l}
COOH \\
| \\
CH(NH_2) \\
| \\
CH_2 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
COOH
\end{array}
\xrightarrow[-CO_2]{}
\begin{array}{l}
CH_2(NH_2) \\
| \\
CH_2 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
COOH
\end{array}
\longrightarrow
\begin{array}{l}
CH_2 \cdot N(CH_3)_3 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
CH_2 \\
| \\
COO
\end{array}
$$

Glutaminsäure — γ-Aminobuttersäure — γ-Trimethylaminobuttersäure (Inneres Anhydrid)

Trier und Winterstein [1])). Die Methylierung am Stickstoff, die vermutlich durch Formaldehyd bewirkt wird (Pictet), führt je nach der Zahl der eintretenden Methylgruppen zu verschiedenen Körpern. So entsteht durch einfache Methylierung des Glykokolls das Methylglykokoll $CH_3 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, aus dem nach Volhard durch Behandlung mit Cyanamid $NH_2 \cdot CN$ Kreatin wird. Geht aber der dreiwertige N in fünfwertigen über, so können 3 Methylgruppen an den N der Aminogruppe treten und es entsteht unter Anlagerung der Hydroxylgruppe eine quarternäre Ammoniumbase, das Betaïn (Glykokollbetaïn)

$$OH(CH_3)_3N \cdot CH_2COOH,$$

das in Runkelrüben in reichlicher Menge vorkommt und auch im Muskelextrakt des Dornhais gefunden wird, bei dem Kreatin ganz oder fast völlig fehlt [2]). Das Betaïn steht chemisch einem Körper nahe, der im Bau der Lecithine einen wichtigen Stein darstellt, dem Cholin

$$OH(CH_3)_3N \cdot CH_2 \cdot CH_2OH.$$

Rießer [3]) hat auf diese Beziehungen aufmerksam gemacht und gefunden, daß Cholin und Betaïn beim Kaninchen eine — wenn auch geringe — Steigerung des Kreatingehalts des Muskels bewirken.

Reduktive, hydrolytische und oxydative Desaminierung der Aminosäuren.

Wir haben den Eiweißabbau bis zur Spaltung in die Aminosäuren verfolgt und wissen bereits, daß der erste Schritt der Aminosäurenzerlegung die Desaminierung ist. Es entsteht Ammoniak, dessen weitere Schicksale uns ebenfalls schon bekannt sind, und ein stickstofffreier Rest, dem wir bei dem Studium des intermediären Stoffwechsels noch öfters begegnen werden (vgl. Kohlehydratstoffwechsel, Acidose). Die Desaminierung kann durch eine Reduktion, d. h. durch Aufnahme von H_2 erfolgen. Dann entsteht aus der Aminosäure eine einfache Carbonsäure.

Reduktionsprozesse finden bei der Fäulnis von Eiweiß statt. Nach Baumann [4]) entsteht bei kurzdauerndem Faulen von Pankreas p-Oxyphenylproprionsäure (aus Tyrosin). Der reduktiven Desaminierung folgt

---

[1]) Schulze und Trier, Zeitschr. f. physiol. Chem. 67. 46. 59. 1910. — Winterstein und Trier, Die Alkaloide. Berlin 1910.

[2]) Kutscher, Zeitschr. f. physiol. Chem. 69, 267. 1910.

[3]) Ebenda, 86. 415. 1913; 90. 221. 1914.

[4]) Ellinger, Die Chemie der Eiweißfäulnis. Asher-Spiro 6. 29. 1907 (Lit.).

$$\begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array} \begin{array}{c} + H_2 \\ - NH_3 \end{array} = \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Asparaginsäure Bernsteinsäure

eine fortschreitende Abspaltung von CO_2, so daß die Kohlenstoffketten immer kürzer werden. Ist der Abbau beim Kresol angelangt, so erfolgt eine Oxydation des Methyls zur Carboxylgruppe, die dann gleichfalls abgespalten wird. Nach Baumann verläuft die Reaktion in folgender Weise:

$$HO{-}C_6H_4{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}COOH \rightarrow HO{-}C_6H_4{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH \rightarrow HO{-}C_6H_4{-}CH_2{-}COOH \rightarrow HO{-}C_6H_4{-}CH_3 \rightarrow HO{-}C_6H_4{-}COOH \rightarrow HO{-}C_6H_5$$

Tyrosin, p-Oxyphenylpropionsäure, p-Oxyphenylessigsäure, Kresol, p-Oxybenzoësäure, Phenol

Die zweite Möglichkeit der Desaminierung ist die durch hydrolytische Spaltung, d. h. durch Aufnahme der Elemente des Wassers nach folgendem Schema:

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C{<}^{H}_{NH_2} \\ | \\ COOH \end{array} + H_2O \rightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C{<}^{H}_{OH} \\ | \\ COOH \end{array} + NH_3$$

Alanin Milchsäure

Daß reduktive Desaminierungen im intermediären Stoffwechsel des Tieres stattfinden, ist ohne Zweifel. So hat Baumann im Harn des Hundes nach Phosphorvergiftung p-Oxyphenylmilchsäure gefunden.

Der dritte Weg, auf den insbesondere O. Neubauer[1]) hingewiesen hat, ist die oxydative Desaminierung, bei der aus der α-Aminosäure die α-Ketosäure entsteht (s. Alkaptonurie).

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C{<}^{H}_{NH_2} \\ | \\ COOH \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{array}$$

Alanin Brenztraubensäure

Oxy- und Ketosäuren gehen leicht ineinander über. Die Desaminierungen, die zu diesen beiden Typen führen, sind in der belebten Welt weit verbreitet. Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 95. 211. 1909.

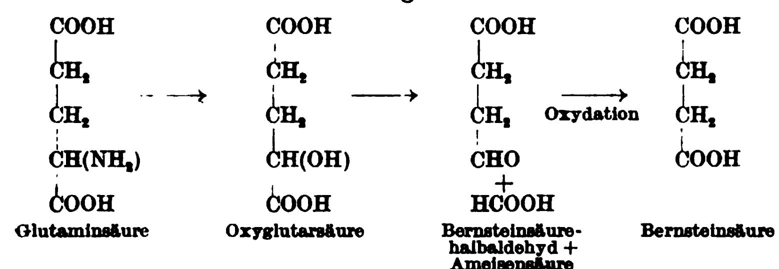
von F. Ehrlich[1]) über die chemischen Umwandlungen von Aminosäuren durch gärende und assimilierende Hefe und durch andere Mikroorganismen. Es ist bekannt, daß bei der Hefegärung höhere Alkohole entstehen, die Fuselöle. In einer zuckerhaltigen Nährlösung stellen die Aminosäuren, die in der Lösung enthalten sind oder die aus zerfallenden Hefezellen entstehen, die wichtigste Stickstoffquelle der Hefe dar. Die Hefe macht aber keine einfache Aminosäurensynthese zu Eiweiß, sondern sie benutzt nur die Aminogruppe, die sie abspaltet, und läßt die Kohlenstoffkette übrig. Den zu ihrem Eiweißaufbau notwendigen Kohlenstoff bezieht die Hefe aus dem Zucker. Von der Kohlenstoffkette wird außerdem CO_2 abgespalten, vielleicht mit Hilfe eines von Neuberg entdeckten Enzyms, der Carboxylase, so daß Ausgangs- und Endprodukte in folgender Gleichung gegeben sind:

$$R \cdot CH(NH_2) \cdot COOH \longrightarrow R \cdot CH_2 \cdot OH + CO_2 + NH_3.$$

Es entsteht also aus einer Aminosäure der Alkohol mit der nächstniederen Kohlenstoffzahl, aus Leucin Amylalkohol, aus Isoleucin Isoamylalkohol, aus Valin Isobutylalkohol. Neubauer und Fromherz[2]) haben gezeigt, daß die Hefe eine oxydative Desaminierung macht und aus Phenylaminoessigsäure Phenylglyoxylsäure bildet.

$$\underset{\text{Phenylaminoessigsäure}}{C_6H_5 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH} \longrightarrow \underset{\text{Phenylglyoxylsäure}}{C_6H_5 \cdot CO \cdot COOH} + NH_3$$

Aus der Ketosäure entsteht durch CO_2-Abspaltung der entsprechende Aldehyd, der von der Hefe zu Alkohol reduziert wird. Bei der alkoholischen Gärung durch Hefe entsteht auch Bernsteinsäure. F. Ehrlich hat nachgewiesen, daß ihre Quelle die Glutaminsäure ist. Nach Ehrlich verläuft der Prozeß in folgender Weise:



Auch hier könnte der Prozeß entsprechend den Ausführungen von Neubauer und Fromherz über die Ketosäure gehen. Bernsteinsäure bildet sich auch bei der Eiweißfäulnis. Außerdem ist sie, was klinisches Interesse hat, in der Echinokokkenflüssigkeit enthalten und in ihr vielleicht durch den gleichen chemischen Prozeß entstanden.

F. Ehrlich hat weiter festgestellt, daß Schimmelpilze Aminosäuren zu den entsprechenden Oxysäuren verarbeiten. Der Prozeß geht bei

---

[1]) Zusammenfassung der Arbeiten von F. Ehrlich in seinem Vortrag: „Über einige chemische Reaktionen der Mikroorganismen und ihre Bedeutung für chemische und biologische Prozesse". VIII. internat. Kongreß f. angewandte Chemie. New York. Sept. 1912.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. 326. 1910.

Aminosäuren mit aromatischem Kern derartig quantitativ vor sich, daß er zur präparativen Darstellung der betreffenden Oxysäuren dienen kann. Da zwischen dem Aminosäurenabbau durch Einzeller und durch Säugetiere eine sehr weitgehende Ähnlichkeit besteht, so sehen wir, daß die hydrolytische Desaminierung nicht völlig zugunsten der oxydativen vernachlässigt werden darf.

Proteïnogene Amine.

Nach F. Ehrlich werden ferner von wilden Hefen und von vielen Schimmelpilzen primäre Amine fast quantitativ in die Alkohole übergeführt.

$$R \cdot CH_2 \cdot NH_2 + H_2O \longrightarrow R \cdot CH_2OH + NH_3.$$

Es ist denkbar, daß diese Reaktion bei der Fuselölbildung als Zwischenstufe auftritt, daß also der erste Eingriff in die Aminosäure nicht die Desaminierung, sondern die Kohlensäureabspaltung ist, so daß aus der Aminosäure ein primäres Amin entsteht.

$$R \cdot CH(NH_2) \cdot COOH \longrightarrow R \cdot CH_2(NH_2) + CO_2.$$

Diese Basen spielen in der gesamten Biologie der Pflanzen und der Tiere und auch in der Therapie eine sehr bedeutsame Rolle [1]). In Deutschland war es vor allem Brieger [2]), der aus faulenden Eiweißstoffen eine Anzahl basischer Produkte isolierte, die Ptomaïne. Später haben vor allem Kutscher [3]), Ellinger [4]), Ackermann [5]), die Fragen der Basenbildung aus Eiweiß studiert. Zu jeder Aminosäure gehört ein Amin, und einen großen Teil der möglichen Amine hat man aus Fäulnisgemischen von Eiweiß oder einzelner Aminosäuren isoliert. Ein Teil der aus dem Eiweiß stammenden Amine ist von außerordentlicher pharmakologischer Wirksamkeit, so besonders die Amine, die den cyclischen und heterocyclischen Aminosäuren entsprechen, Phenyläthylamin, p-Oxyphenyläthylamin, β-Imidazolyläthylamin (Histamin), Indoläthylamin. Diese Stoffe wirken auf die peripheren Nervenendigungen in der glatten Muskulatur. Von diesen Wirkungen hat die Medizin schon von alters her Gebrauch gemacht in dem Mutterkorn, das einige der genannten Amine und noch andere enthält. Nicht nur die Pflanze liefert der arzneilichen Therapie stark wirkende Eiweißderivate, sondern auch das Tier. Die in neuerer Zeit aus der Hypophyse hergestellten Präparate, die wehenerregend wirken und die Nierensekretion beeinflussen, enthalten ebenfalls Amine, unter ihnen das Histamin. Ein sehr wichtiges Amin, dem eine bedeutende Rolle im Organismus zukommt, das Suprarenin, werden wir später kennen lernen.

Die Wirkungen der Hypophyse und der Nebenniere, deren aktive Bestandteile also Amine sind, weisen mit der größten Deutlichkeit darauf hin, daß für den physiologischen Ablauf derjenigen Lebens-

[1]) M. Guggenheim, Therap. Monatsh. 1913. 508.
[2]) Die Ptomaïne. Berlin bei A. Hirschwald 1885/86.
[3]) Zeitschr. f. Biol. 54. 387. 1910.
[4]) Ergebn. d. Physiol. 6. 29. 1907 (Literatur).
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. 504. 1910. Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 2. 1001. 1910.

vorgänge, die von der inneren Sekretion abhängig sind, die Amine von hervorragender Wichtigkeit sind.

Neben der physiologischen und therapeutischen Bedeutung kommt den Aminen ein sehr erhebliches Interesse für pathologische Vorgänge zu. Dale und Laidlaw[1]) haben gefunden, daß eine Injektion von β-Imidazolyläthylamin bei Meerschweinchen Temperatursturz, Blutdrucksenkung, Lungenblähung hervorruft, also ein dem anaphylaktischen Schock sehr ähnliches Vergiftungsbild. Da auch andere Amine Blutdrucksenkung machen, so besteht die Aussicht, Kollapse im Verlauf von Infektionskrankheiten auf chemisch wohl definierte Gifte zurückzuführen, deren Entstehung aus Aminosäuren durch Bakterien oder durch intermediäre Stoffwechselvorgänge auch im Körper möglich erscheint. Und darüber hinaus kann sich der Kreis der krankhaften Vorgänge, zu denen Amine Beziehungen haben, auf alle die Prozesse erweitern, die aus krankhaften Reaktionen an der glatten Muskulatur folgen.

Solchen Störungen ist öfters ein kausaler Zusammenhang mit Vorgängen im Darm zugesprochen worden, die wir als gastrointestinale Autointoxikation bezeichnen. Im Darm ist sicher Gelegenheit zur Eiweißfäulnis vorhanden, und daß in der Darmflora auf bakteriellem Wege giftige Basen entstehen können, haben Mellanby und Twort[2]) gezeigt, die aus menschlichem Darminhalt einen Bazillus züchteten, der aus Histidin β-Imidazolyläthylamin macht.

Diese Base ist von Barger und Dale[3]) in Extrakten aus Darmschleimhaut gefunden worden, wie überhaupt die Wirkung von Organextrakten (Vasodilatin Popielskis) auf basische Stoffe zurückzuführen ist. Daß proteïnogene Amine im Stoffwechsel des Menschen gebildet werden können, werden wir bald bei der Cystinurie erfahren. Koch[4]) hat im Harn parathyreoidektomierter Hunde neben andern Basen β-Imidazolyläthylamin gefunden.

Die Decarboxylierung der Aminosäuren, die Aminbildung, ist sicherlich nicht der Weg, über den der Eiweißabbau im tierischen Körper im allgemeinen geht, aber sie ist ein Chemismus von großer allgemeiner biologischer und auch klinischer Bedeutung.

Fünftes Kapitel.

Cystin. Aromatische Aminosäuren. Tryptophan.

Abnorme Ausscheidung von Aminosäuren kommt, wie oben erwähnt, als Folge eines qualitativ und quantitativ veränderten Eiweißabbaus bei zahlreichen Krankheiten vor. Eine Stoffwechselstörung, bei der es sich ausschließlich um Störungen im Eiweißabbau, und vorzugsweise im Abbau des Cystins, handelt, ist die Cystinurie.

---

[1]) Journ. of Physiol. 41. 318. 1910.
[2]) Journ. of Physiol. 45. 53. 1912.
[3]) Journ. of Physiol. 41. 499. 1910.
[4]) Journ. of biol. Chem. 15. 43. 1913.

Die Cystinurie.

Das Cystin ist im Jahre 1810 von Wollaston in einem Blasenstein entdeckt worden. K. A. H. Mörner [1]) und Embden [2]) haben erkannt, daß das Cystin ein präformierter Bestandteil der Eiweißkörper und in besonders großer Menge (bis zu $4^1/_2$ %) in der Hornsubstanz enthalten sei. E. Friedmann [3]) hat die Konstitution des Cystins aufgeklärt

$$\begin{array}{lcl} CH_2S & - & SCH_2 \\ | & & | \\ CH(NH_2) & & CH(NH_2) \\ | & & | \\ COOH & & COOH. \end{array}$$

Das Cystin ist also wie alle Aminosäuren, die bisher in den Eiweißkörpern gefunden sind, eine α-Aminosäure; die Sulfhydrylgruppe steht in β-Stellung. Eine isomere Verbindung, in der die Anordnung dieser beiden Gruppen die umgekehrte ist, haben Neuberg und Mayer [4]) als Steincystin beschrieben. Jedoch ist dieser Befund von E. Fischer und Suzuki [5]) angezweifelt und kann hier als unsicher außer Betracht bleiben. Das Cystin ist der einzige bekannte schwefelhaltige Körper, der im Eiweiß vorkommt. Es enthält den Schwefel in nicht oxydierter Form. Der beim Abbau von Eiweiß (Cystin) frei werdende Schwefel wird oxydiert und zum überwiegenden Teil als Sulfat (SO_4'') ausgeschieden. 5—24% (vgl. Folin, S. 14) des Schwefels erscheinen im Harn als Neutralschwefel, der zum Teil in Eiweißtrümmern (Oxyproteïnsäuren) gebunden ist. Beim Cystinuriker besteht eine Unfähigkeit des Cystinabbaus, so daß Cystin in täglichen Mengen bis zu 1,5 g ausgeschieden wird. Da es sehr unlöslich ist und in charakteristischen sechseckigen Tafeln krystallisiert, wird es leicht erkannt. Es wird auch durch seine Unlöslichkeit nicht selten das Material zu einem Harnstein. Hierin allein liegt die ärztliche Bedeutung der Cystinurie. Die Stoffwechselanomalie an sich ist durchaus harmlos. Das Cystin, das beim Cystinuriker im Harn erscheint, entstammt sowohl der Nahrung wie dem Körpereiweiß. Gibt man dem Normalen Cystin (bis zu mehreren Gramm) per os, so wird das ganze Cystin verbrannt und der Schwefel geht zu $^2/_3$ als Sulfat, zu $^1/_3$ als Neutralschwefel in den Harn. Der Cystinuriker scheidet nach Löwy und Neuberg [6]) per os eingeführtes Cystin aus. Andere Untersucher sahen auch beim Cystinuriker eine Verbrennung des eingeführten Cystins. Daß es sich bei der Cystinurie nicht um eine völlige Aufhebung des Cystinabbaus handelt, geht daraus hervor, daß auch der Cystinuriker einen großen Teil des Schwefels als Sulfat ausscheidet [7]). Die relative Menge des Neutralschwefels ist entsprechend dem Cystingehalt höher als beim Normalen (45%). Zweifellos handelt es sich

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 28. 595. 1899.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 32. 94.
[3]) Hofmeisters Beitr. 2. 433. 1902.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. 472.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. 405. 1905.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. 338.
[7]) Mester, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14. 109.

aber bei der Cystinurie um eine schwerere Angreifbarkeit des Cystinmoleküls. Und da entsteht zunächst die Frage, in welcher Weise der Abbau des Cystins vor sich geht. Aus Stoffwechseluntersuchungen ist bekannt, daß nach Eiweißfütterung die Ausscheidung des Sulfats gleichzeitig mit der Harnstoffausfuhr erfolgt, mitunter derselben sogar vorausgeht. Hier wie auch sonst ist Vorsicht geboten, aus den Ausscheidungsverhältnissen auf die Geschwindigkeit und Reihenfolge der Zersetzungs- und Bildungsvorgänge zu schließen, da die Nierensekretion ein unbekannter, aber sehr zu beachtender Faktor ist. Jedenfalls erfolgt die Schwefelabspaltung aus dem Cystin sehr schnell. Und dazu erscheint es notwendig, daß die Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen aufgelöst wird. Erfolgt die Lösung durch eine Reduktion, so entsteht aus dem Cystin das Cysteïn.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot SH_2 \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array}$$

Cysteïn

Daß das Cysteïn beim Cystinuriker in Cystin übergeht[1]), spricht nicht unbedingt gegen diese Möglichkeit, da viele chemische Vorgänge im Organismus reversibel sind. Da aber Reduktionen im Tiere in weit geringerem Umfange stattfinden als Oxydationen, so kommt als zweite Möglichkeit in Betracht, daß die Sprengung der Schwefel-Schwefelbindung unter gleichzeitiger Oxydation des Schwefels erfolgt, so daß die dem Cystin entsprechende Sulfosäure, die Cysteïnsäure,

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot SO_3H \\ | \\ CH(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array}$$

entsteht. E. Friedmann[2]) hat die Cysteïnsäure aus Cysteïn durch Oxydation dargestellt und aus der Cysteïnsäure durch Erhitzen mit Wasser im geschlossenen Rohr das Taurin gewonnen.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot SO_3H \\ | \\ CH_2 \cdot NH_2. \end{array}$$

Das Taurin kommt an Cholalsäure gebunden im Körper vor. Es ist das der Cysteïnsäure entsprechende Amin. Friedmann hat auf Grund dieser wichtigen Befunde das Taurin der Galle zum Cystin des Eiweißes in genetische Beziehungen gebracht. Die Richtigkeit dieser Auffassung hat Bergmann[3]) bewiesen, der fand, daß beim Hunde die Taurinausscheidung in der Galle steigt, wenn ihm Cystin und Chol-

---

[1]) Groß, Gesellsch. f. Physiol. u. Morph. München 1908.

[2]) Hofmeisters Beitr. 3. 1. 1903. Asher-Spiro 1902. S. 15. (Der Kreislauf des Schwefels in der Natur.)

[3]) Hofmeisters Beitr. 3. 193. 1904.

säure zugeführt werden. Diese wichtige Beobachtung, in der wir einen neuen Vorgang kennen gelernt haben, in dem eine Aminosäure im Körper durch CO_2-Abspaltung zu einem Amin umgewandelt wird, weist mit einiger Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß der Abbau des Cystins durch eine Oxydation des Schwefels eingeleitet werden kann. Daß aber die Spaltung des Cystins auch zu freiem Cysteïn führen kann, geht aus der Existenz der Mercaptursäuren hervor, die von Baumann und Preuße[1]) studiert, in ihrer Konstitution endgültig von E. Friedmann[2]) bestimmt wurden. Die Mercaptursäuren treten im Harn von Hunden nach Halogenbenzolfütterung auf. In ihnen ist das Halogenbenzol an den Schwefel gebunden, und an die Aminogruppe ist Essigsäure angelagert.

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot S \cdot C_6H_4Br \\ | \\ CH \cdot NH \cdot CO \cdot CH_3 \\ | \\ COOH \end{array}$$

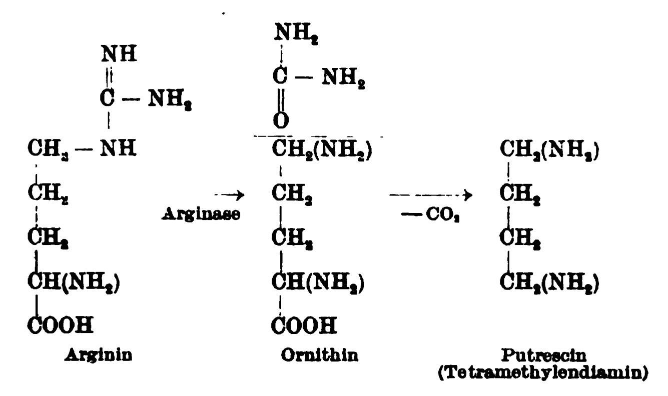
Bromphenylmercaptursäure

Unter diesen Verhältnissen also tritt eine Trennung der S-S-Bindung ohne Oxydation auf. Eine Entscheidung, welcher Weg in der Norm beschritten wird und welcher beim Cystinuriker erschwert ist, können wir nicht treffen. Aber aus den Vorgängen der Bildungen des Taurins und der Mercaptursäuren können wir schließen, daß die Spaltung der S-S-Bindung der erste Schritt bei dem Abbau des Cystins ist und daß hier der Fehler in dem Stoffwechsel des Cystinurikers liegen muß.

In einer Reihe von Fällen von Cystinurie sind neben dem Cystin andere Aminosäuren im Harn gefunden worden. So fanden Moreigne[3]), Abderhalden und Schittenhelm[4]) in je einem Falle Leucin und Tyrosin, Garrod und Hurtley[5]) Tryptophan, Ackermann und Kutscher[6]) Lysin. Andere Cystinuriker scheiden gefütterte Aminosäuren aus. Nach diesen Befunden kann also die Cystinurie der wesentliche Teil einer allgemeineren Schädigung des Abbaus der Aminosäuren sein. Und da der erste Eingriff in die Aminosäuren eine Desaminierung ist, so müssen wir in diesen Fällen eine Schwäche der desaminierenden Fermente annehmen. In dieser Auffassung werden wir dadurch bestärkt, daß zuerst von Udransky und Baumann[7]) und nach ihnen wiederholt[8]) im Harn von Cystinurikern Diamine gefunden worden sind, und zwar Cadaverin und Putrescin. Diese Basen entstammen, wie Ellinger[9]) festgestellt hat, dem Arginin und dem Lysin. Aus dem Arginin macht ein Ferment (Arginase) durch Abspaltung von Harn-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 5. 309.
[2]) Hofmeisters Beitr. 4. 486. 1904.
[3]) Arch. de méd. 11. 254. 1899.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. 468. 1905.
[5]) Journ. of Physiol. 34. 217. 1906.
[6]) Zeitschr. f. Biol. 57. 355. 1911.
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 13. 564. 1899.
[8]) Brieger und Stadthagen, Berl. klin. Wochenschr. 1899. 345.
[9]) Berl. Ber. 31. 3183. 1899; Zeitschr. f. physiol. Chem. 29. 334. 1900.

stoff das Ornithin und aus diesem durch Abgabe von Kohlensäure das Putrescin (Tetramethylendiamin):



Aus dem Lysin entsteht das Cadaverin (Pentamethylendiamin).

$$CH_2(NH_2)-CH_2-CH_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH \rightarrow CH_2(NH_2)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2(NH_2) + CO_2$$

Lysin → Cadaverin (Pentamethylendiamin)

Eine Gruppe von Cystinurikern scheidet nicht spontan, sondern nur nach Verfütterung von Diaminosäuren die Diamine aus (alimentäre Diaminurie).

Die Störung im Aminosäurenabbau des Cystinurikers kann also sehr mannigfaltiger Art sein. Die Ursache dieser Stoffwechselanomalie hat Baumann im Darm gesucht. Gerade das Auftreten von Diaminen, die durch Fäulnis entstehen können, und die Tatsache, daß im Darm bakterielle Eiweißfäulnis vorkommt, und bei infektiösen Darmkatarrhen Diamine im Kot gefunden wurden, haben wohl zu dieser Hypothese geführt. Gegen die Richtigkeit dieser Auffassung spricht aber ebenso sehr das häufige Fehlen der Diamine bei der Cystinurie, als das nicht seltene familiäre Auftreten dieser Stoffwechselanomalie. Wir können über die Ursache der Cystinurie nicht mehr aussagen, als daß eine Schwäche bestimmter Fermente bestehen muß. Das ist freilich keine genügende Erklärung. Wir können aber wenigstens nach den gewonnenen Erfahrungen die Cystinurie in verschiedene Gruppen zerlegen und unterscheiden:

1. Fälle von reiner Cystinurie.
2. Fälle von Cystinurie und Diaminurie.

a) Fälle von Cystinurie und alimentärer Diaminurie.
b) Fälle von Cystinurie und spontaner Diaminurie.
3. Fälle von Cystinurie und Aminosurie.
a) Fälle von Cystinurie und alimentärer Aminosurie.
b) Fälle von Cystinurie und spontaner Aminosurie.
4. Ev. Kombinationen von 2 und 3.

Die Alkaptonurie.

Im Jahre 1859 fand Boedeker bei einem kachektischen Diabetiker einen Harn, der nach Zusatz von Alkali von der Oberfläche aus eine tiefbraune Verfärbung annahm. Diese Erscheinung führte zu dem Namen Alkaptonurie (Alkali und *κάπτειν* = fassen). Bis zum Jahre 1908 waren von der eigenartigen Anomalie 58 Fälle entdeckt (Fromherz)[1]. Es handelt sich also um eine sehr seltene Krankheit, wenn auch sicherlich eine große Zahl von Fällen unveröffentlicht oder unentdeckt bleiben mag. Aber wie wohl bei keiner anderen Anomalie des Stoffwechsels ist fast mit jedem neuen Falle unser Wissen über das Wesen der chemischen Vorgänge, die ihr zugrunde liegen, gewachsen. Zunächst fand man neben der Schwarzfärbung andere charakteristische Reaktionen, die Reduktion von ammoniakalischer Silberlösung in der Kälte, von alkalischer Kupferlösung in der Wärme, keine Reduktion von Nylanders Reagens und eine durch Eisenchlorid hervorzurufende flüchtige Blaugrünfärbung. C. Th. Mörner[2]) hat beobachtet, daß in dem Alkaptonharn nach Zufügung von Ammoniak bei langsamer Einwirkung des Luftsauerstoffs eine schöne rotviolette Färbung entsteht (Alkaptochromreaktion). Die älteste Reaktion (das Dunkelwerden des Harns) ist nicht für Alkaptonurie spezifisch. Nach äußerlichem oder innerlichem Gebrauch von Phenol, Dioxybenzolen u. a. Körpern, denen allen der aromatische Ring gemeinsam ist, wird der Harn dunkelschwärzlich. Brenzcatechin (o-Dioxybenzol) und Hydrochinon (p-Dioxybenzol) geben die drei charakteristischen Alkaptonreaktionen. Ebstein[3]) hat daher geglaubt, daß im Harn des Alkaptonurikers Brenzcatechin enthalten sei. Baumann und Wolkow[4]) haben zuerst den Körper aus dem Harn des Alkaptonurikers dargestellt, und erkannt, daß es sich um Hydrochinonessigsäure

$$\text{HO}\!-\!C_6H_3(\text{OH})\!-\!CH_2\!-\!COOH$$

[1]) Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1908.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. 329. 1911.
[3]) Virchows Arch. 62. 554. 1875.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. 228. 1891.

handelt, die, weil sie eine Homologe der Gentisinsäure

OH
HO
COOH
Gentisinsäure

ist, Homogentisinsäure genannt wird.

Baumann und Fränkel [1]) haben die Homogentisinsäure aus dem Gentisinaldehyd dargestellt und die Identität der durch Synthese gewonnenen Substanz mit der aus Harn bewiesen.

Bei der Unfähigkeit des tierischen Organismus den Benzolring zu bilden (Unfähigkeit zur Cyclopoiese) war es klar, und diesen Schluß hat bereits Baumann gezogen, daß die Homogentisinsäure in Beziehungen stehen muß zu den aromatischen Aminosäuren. Baumann glaubte, daß eine Umwandlung der Aminosäuren zu Homogentisinsäure im Darmkanal unter dem Einfluß von Bakterien zustande komme.

Diese Annahme war irrig. Es zeigte sich, daß die Alkaptonausscheidung im Hunger eine konstante Höhe beibehielt, durch Fett- und Kohlehydratzufuhr nicht zu beeinflussen war, aber nach Eiweißnahrung anstieg. So beobachtete Mittelbach [2]) folgende Tagesmengen: bei Hunger 2,57 g, bei eiweißfreier Kost 2,97 g und bei gewöhnlicher Kost 4,66 g. Hieraus und aus dem wiederholt festgestellten familiären Vorkommen der Alkaptonurie folgt die Notwendigkeit, den Sitz der Störung in die Gewebe zu verlegen. Die Anomalie besteht in einer Hemmung oder Veränderung im Abbau der aromatischen Aminosäuren bei sonst intaktem Stickstoffumsatz. Die aromatischen Aminosäuren sind, wie wir früher sahen, notwendige Bestandteile der Eiweißkörper des tierischen Organismus. Es müssen also beim Alkaptonuriker, der sich in bezug auf Gesundheit, Leistungsfähigkeit und Lebensdauer ganz wie ein Normaler verhält, die aromatischen Komplexe in normaler Weise in das Eiweißmolekül eingefügt sein. Erst beim Abbau der Eiweißkörper kann die Störung im chemischen Geschehen eintreten. Es hat sich denn auch gezeigt, daß der Alkaptonuriker gefüttertes l-Tyrosin zu Homogentisinsäure abbaut. Abderhalden, Bloch und Rona [3]) haben nach Verfütterung von Polypeptiden, je nach dem Gehalt an aromatischen Aminosäuren, Ansteigen der Homogentisinsäureausscheidung gesehen; Falta [4]) hat beobachtet, daß die Eiweißkörper je nach ihrem Gehalt an aromatischen Komplexen die Alkaptonurie beeinflussen. Ist im Verhältnis zum N der Benzolring in großer Menge vorhanden, so wird im Harn der Quotient Homogentisinsäure: Stickstoff (H : N) groß sein. Langstein und E. Meyer [5]) stellten fest, daß nach Eiweißfütterung die Vermehrung der Homogentisinsäure nicht allein durch den Tyrosin-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. 219. 1895.
[2]) Arch. f. klin. Med. 71. 50. 1901.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 52. 435. 1907; 53. 464. 1907.
[4]) Arch. f. klin. Med. 81. 231. 1904.
[5]) Arch. f. klin. Med. 78. 161. 1903.

gehalt des Proteïns zu erklären ist, sondern daß auch das l-Phenylalanin in Betracht kommen muß, dessen Übergang in Alkaptonsäure Falta und Langstein[1]) feststellen konnten. Embden und Baldes[2]) schließen aus Leberdurchblutungsversuchen, daß der Abbau des Phenylalanins zuerst zu l-Tyrosin führt oder zu p-Oxyphenylbrenztraubensäure, die leicht in l-Tyrosin übergeht. Wir können also die Betrachtung der Entstehung der Homogentisinsäure auf das Tyrosin als Ausgangspunkt beschränken.

Eine wichtige Frage ist, ob der Abbau der aromatischen Aminosäuren beim Normalen auch über die Alkaptonsäure führt. Abderhalden[3]) hat bei einem Gesunden nach Fütterung von 50 g l-Tyrosin eine Homogentisinsäureausscheidung erzielt. Damit ist festgestellt, daß es sich bei der Alkaptonurie nicht um die Bildung eines sonst fremden Produktes, also nicht um einen abnormen Abbau des aromatischen Kerns handelt.

Verfütterte Homogentisinsäure wird vom Normalen glatt verbrannt, vom Alkaptonuriker aber unverändert ausgeschieden. Hier sitzt also die Störung im Abbau der Aminosäure an einer anderen Stelle als bei der Cystinurie. Die große Bedeutung der Alkaptonurie liegt darin, daß wir ein Zwischenprodukt bekommen, das leicht aufzufinden und bequem quantitativ zu bestimmen ist. Der Weg, den der Abbau der aromatischen Aminosäuren nimmt, ist nun von dieser Etappe gut zu übersehen, indem man beim Alkaptonuriker alle in Betracht kommenden Körper auf ihre Fähigkeit, Homogentisinsäure zu bilden, prüft. Die schönen und wichtigen Untersuchungen an Alkaptonurikern haben uns die Kenntnis des Abbaus der Aminosäuren im tierischen Organismus erschlossen[4]).

Bei dem Übergang von l-Tyrosin in Hydrochinonessigsäure

OH
C_6H_4 (Ring)
CH_2
$CH(NH_2)$
COOH

⟶

OH, HO (Ring)
CH_2
COOH

handelt es sich um eine Veränderung an der Seitenkette und am Kern.

Eine Veränderung der Seitenkette könnte durch Abspaltung von CO_2 erfolgen, also zu einer Aminbildung führen, wie wir sie bei dem Übergang von Cystin in Taurin kennen gelernt haben. Es würde dann p-Oxyphenyläthylamin entstehen, eine giftige Base, die im Tierkörper gebildet werden kann und z. B. im Speichel des Tintenfisches vorkommt.

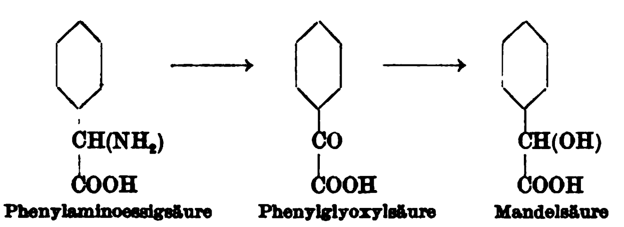
---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. 513. 1903.
2) Biochem. Zeitschr. 55. 301. 1913.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 77. 454. 1912.
4) O. Neubauer, Arch. f. klin. Med. 95. 211. 1909 (Literatur).

Sie ist auch im Mutterkorn enthalten [1]) und sie entsteht bei der Fäulnis von Fleisch und Caseïn.

Aus dem Amin würde über p-Oxyphenyläthylalkohol p-Oxyphenylessigsäure entstehen, die beim Alkaptonuriker nach Blum [2]) keine Steigerung der Homogentisinsäureausscheidung bewirkt. Ebenso verhält sich die Phenylessigsäure (Neubauer [3])). Daraus geht hervor, daß die CO_2-Abspaltung in dem normalen Abbau der Aminosäuren nicht der erste Akt sein kann.

Der erste Eingriff muß am α-C-Atom erfolgen und kann nur eine Desaminierung sein, deren drei mögliche Arten — die reduktive, die hydrolytische und die oxydative — wir bereits kennen. Die reduktive Desaminierung würde zu der p-Oxyphenylpropionsäure führen, die vom Gesunden nicht abgebaut und vom Alkaptonuriker nicht in Homogentisinsäure verwandelt wird (Neubauer). Die hydrolytische Desaminierung des Phenylalanins ergibt Phenyl-α-milchsäure, die ein Homogentisinsäurebildner ist (Neubauer und Falta [4])). Das entsprechende Produkt aus l-Tyrosin, die p-Oxyphenyl-α-milchsäure, ist aber nicht fähig, in die Alkaptonsäure überzugehen. Da nun nach Embden und Baldes der erste Angriff bei dem Phenylalanin eine Oxydation in p-Stellung am Kern ist, so spielt bei dem Abbau beider aromatischer Aminosäuren die hydrolytische Desaminierung keine Rolle. Dagegen sind die durch oxydative Desaminierung entstandenen Produkte, die Phenylbrenztraubensäuren, Muttersubstanzen der Alkaptonsäure (Neubauer). Aus diesem wichtigen Befunde folgt, daß die den Aminosäuren entsprechenden Ketosäuren die ersten Produkte auf dem Wege des Abbaus sind. In Übereinstimmung damit haben ja auch die Untersuchungen von Knoop und Embden gezeigt, daß die Ketosäuren zur Aminosäurensynthese am geeignetsten sind, den Aminosäuren also am nächsten stehen. Für die im Eiweiß nicht vorkommende d-Phenylaminoessigsäure hat Neubauer diesen Modus des Abbaus erwiesen. Es entsteht zuerst die Ketosäure (Phenylglyoxylsäure) und aus dieser durch optisch aktive Reduktion die Alkoholsäure (l-Mandelsäure).



Für diese Säuren liegen die Verhältnisse anders als für die aromatischen Aminosäuren im Eiweiß, da der Organismus überhaupt nicht imstande ist, im Kern nicht substituierte Körper mit einer zweigliedrigen Kette abzubauen. Die p-Oxyphenylbrenztraubensäure kann durch Ab-

[1]) Kutscher, Zentralbl. f. Physiol. **24**. 163. 589. 1910.
[2]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **59**. 269. 1908.
[3]) O. Neubauer, Arch. f. klin. Med. **95**. 211. 1909 (Literatur).
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 81. 1904.

gabe von CO_2 zu p-Oxyphenylessigsäure werden, womit die Veränderung der Seitenkette bei dem Übergang von l-Tyrosin in Homogentisinsäure vollendet ist.

Die Umwandlung am Kern bei diesem Übergang besteht in einer Reduktion in p-Stellung und in einer doppelten Hydroxylierung.

Die Reaktion führt von

Bamberger[1]) hat derartige Reaktionen beobachtet und gefunden, daß als Zwischenprodukte Chinole auftreten. Eine Reaktion der Art ist die Bildung von Toluhydrochinon aus p-Kresol.

p-Kresol → p-Toluchinol → Toluhydrochinon

E. Meyer[2]) und E. Friedmann[3]) haben auf die Gleichartigkeit dieser Reaktionen mit der Umwandlung des Kernes bei der Bildung von Homogentisinsäure aus l-Tyrosin hingewiesen. Der Vorgang würde folgender sein:

Tyrosin → p-Oxyphenylbrenztraubensäure → Chinol → Hydrochinonbrenztraubensäure → Hydrochinonessigsäure

Die Chinole sind außerordentlich reaktionsfähige Körper, die bereits im Glas sehr unbeständig sind, aber im Organismus bei Gegenwart oxydabler Substanzen so leicht in Hydrochinon übergehen müssen, daß Versuche, Chinole im Organismus zu fassen, sicher vergeblich sein werden.

---

[1]) Berl Ber. 40. 1893. 1907.
[2]) Arch. f. klin. Med. 70. 443. 1900.
[3]) Hofmeisters Beitr. 11. 304. 1908.

Von besonderem Interesse ist, daß im Tierkörper, wie W. Heubner[1]) bei Studien über Methämoglobinbildung gefunden hat, aus o- und p-Verbindungen Chinone entstehen, so daß bei der Gültigkeit des Prinzips der umkehrbaren Reaktionen im Stoffwechsel die flüchtige Existenz von Chinonen erwiesen ist.

Zu diesem Abbau über das Chinol gehört die Oxydation in p-Stellung. Damit stimmt der Befund von Blum[2]) überein, daß o- und m-Oxyphenylalanin im wesentlichen unverbrannt ausgeschieden werden und keine Homogentisinsäure bilden. Ist in p-Stellung anstatt des Hydroxyls eine unbewegliche Gruppe (z. B. CH_3) eingetreten, so ist die Bildung eines chinolartigen Zwischenproduktes nicht möglich, und ein solcher Körper müßte, wenn der Weg über das Chinol der einzige wäre, unverbrennlich sein. Dakin[3]) und Dakin und Wakemann[4]) haben aber gefunden, daß p-Methylphenylalanin in der durchbluteten Leber Acetessigsäure (s. unten) bildet, vom Normalen zu einem großen Teil verbrannt wird und beim Alkaptonuriker nicht zu einer Vermehrung der Homogentisinsäureausscheidung führt. Böhm[5]) und Fromherz und Hermanns[6]) haben festgestellt, daß das m-Methylphenylalanin, aus dem ein Chinol entstehen kann, nicht besser verbrannt wird als die p-Verbindung, und daß der Alkaptonuriker beide Isomere ohne Bildung eines Hydrochinonderivates abbaut. Und auch das p-Oxy-m-methylphenylalanin wird vom Normalen und vom Alkaptonuriker zum größten Teil zerstört, ohne daß ein Hydrochinonkörper entsteht. Daraus folgt, daß bei dem Abbau des Benzolrings die erste Oxydation nicht unbedingt in p-Stellung erfolgen muß, sondern auch an anderer Stelle erfolgen kann, und daß nach der Oxydation in p-Stellung nicht Hydrochinon entstehen, also der zweite Schritt des Abbaus nicht über ein Chinon führen muß. Fromherz und Hermanns haben weiterhin ermittelt, daß der Alkaptonuriker ein normales Zwischenprodukt zwischen l-Tyrosin und Homogentisinsäure, die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, zu einem wesentlichen Anteil verbrennt, daß also auch für diesen Körper die Umwandlung in das Hydrochinonderivat über ein Chinon nicht die einzige Möglichkeit darstellt. Damit ist bewiesen, daß der Alkaptonuriker nicht ein vollständiges Unvermögen, die aromatischen Aminosäuren zu verbrennen, aufweist, sondern daß sich die Stoffwechselanomalie auf den Teil der aromatischen Kerne beschränkt, die den Weg über das Hydrochinon gehen. Auf den zweiten Weg, der, da es sich um eine Oxydation handelt, nur über ein anderes Dioxybenzol führen kann, weist eine Beobachtung von Jaffé[7]) hin, der nach Fütterung von Benzol an Hunden im Harn Muconsäure fand, die, wie die folgenden Formeln lehren, durch Oxydation zweier benachbarter Stellungen zu

[1]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 72. 241. 1913.
[2]) 24. Kongr. f. inn. Med. 1907. 240.
[3]) Journ. of Biol. Chem. 8. 11.
[4]) Journ. of Biol. Chem. 9. 139.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. 101. 1914.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. 113. 1914; 91. 194. 1914.
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. 58. 1909.

Carboxylgruppen und dadurch bedingte Aufsprengung des Ringes entsteht.

```
        CH                          CH
    HC/   \CH                HOOC/   \CH
                ——→
    HC\   /CH                HOOC\   /CH
        CH                          CH
      Benzol                    Muconsäure
```

Das der Muconsäure vorausgehende Dioxybenzol ist das Brenzcatechin (o-Dioxybenzol). Fromherz und Hermanns haben das 3.4-Dioxyphenylalanin

```
        OH
   HO/\
     |  |
      \/
      |
      CH2
      |
      CH(NH2)
      |
      COOH
```

im Tierversuch geprüft und gefunden, daß es in demselben Umfange der Verbrennung unterliegt, wie ein normales Stoffwechselzwischenprodukt, die p-Oxyphenylbrenztraubensäure. Und da letztere bei dem Alkaptonuriker zum Teil verbrannt wird, so ist zu folgern, daß bei der Alkaptonurie der Teil der aromatischen Ringe gesprengt und zu Ende oxydiert werden kann, der über das Brenzcatechinderivat abgebaut wird.

Die Feststellung der Verbrennbarkeit der Brenzcatechinverbindungen und der aus dem Verhalten des Alkaptonurikers zu ziehende Schluß, daß solche Zwischenprodukte intermediär entstehen müssen, ist bedeutungsvoll und wird dadurch gestützt, daß im Körper ein wichtiges Brenzcatechinderivat entsteht, das Suprarenin (Adrenalin), dessen Konstitution E. Friedmann [1]) aufgeklärt hat.

```
   HO/\— CH(OH)·CH2·NH·CH3
     |  |
   HO\/
```

Wir haben also jetzt den Abbau der aromatischen Aminosäuren bis zu der obenbeschriebenen Veränderung der Seitenkette und bis zum Auftreten der beiden Dioxybenzole verfolgt. Die Hydrochinonderivate werden am Kern weiter oxydiert, wodurch über p-Chinone (vgl. W. Heubner) eine Aufspaltung des Kerns unter Bildung zweier Carboxylgruppen erfolgt. Kempf [1]) hat eine derartige Reaktion durch Oxydation mit Silberperoxyd gemacht und Fumarsäure erhalten.

---

[1]) Hofmeisters Beiträge 6. 92. 1904; 8. 95. 1906. Pauly, Berl. Ber. 36. 2944. 1903.

Hydrochinon → Chinon → Fumarsäure

Die Aufspaltung von Hydrochinonessigsäure würde nach folgenden Gleichungen

Hydrochinonessigsäure → Chinol → Fumarsäure + Crotonsäure

vor sich gehen. Aus der Crotonsäure entsteht durch Wasseranlagerung β-Oxybuttersäure. Es müßten also die aromatischen Aminosäuren Bildner von Acetonkörpern sein, was durch das Experiment bestätigt wird (vgl. Acidose). Auch aus Homogentisinsäure wird in der durchbluteten Leber Acetessigsäure gebildet. Aus der Fumarsäure könnte durch Reduktion Bernsteinsäure, durch Wasseranlagerung Apfelsäure entstehen. Aus dem Brenzcatechinderivat würde über das o-Chinon die substituierte Muconsäure hervorgehen.

Der Abbau der aromatischen Aminosäuren im Organismus und der Sitz der Störung beim Alkaptonuriker sind aus folgendem Schema (Fromherz und Hermanns) zu ersehen:

Phenylalanin → Tyrosin → p-Oxyphenylbrenztraubensäure → Hydrochinonessigsäure ‖ → p-Chinol → Fumarsäure + Crotonsäure → Acetessigsäure

p-Oxyphenylbrenztraubensäure → 3.4-Dioxyphenylessigsäure → o-Chinol → substituierte Muconsäure → unbekannt

‖ Sitz der Störung bei der Alkaptonurie.

Die Ochronose.

Virchow hat im Jahre 1865 an der Leiche eines alten Mannes Schwarzfärbung aller Knorpel beobachtet. Die Erscheinung wird als Ochronose bezeichnet; sie ist bereits intra vitam an der schwarzblauen Verfärbung der Ohrknorpel, mitunter an Pigmentablagerungen im Gesicht und an den Skleren, an der Schwarzfärbung des Cerumens und der Talgdrüsensekrete zu erkennen. Gleichzeitiges Bestehen von Ochronose und Alkaptonurie ist beobachtet worden. Groß und Allard [1]) fanden, daß Knorpelstücke in einer Lösung von Homogentisinsäure eine tiefschwarze Farbe annehmen. Der dunkle Farbstoff, der in diesem Experiment unter dem Einfluß des Gewebes entsteht und auf eine noch unbekannte Weise festgehalten wird, erinnert an die Reaktion des Alkaptonharns bei Einwirkung von Alkali und Sauerstoff. Ob die Melanine der Ochronose und der schwarze Farbstoff im Harn identisch sind, vermögen wir nicht zu sagen. Aber daß beide die gleiche Quelle in dem aromatischen Kern haben, ist wohl mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

Chromogene Aminosäuren und chromogene Fermente.

Der seltene Befund der Ochronose und ihre Beziehungen zur Alkaptonurie und zu den aromatischen Aminosäuren führt uns zu der Frage, ob die zahlreichen braunen und schwarzen Färbungen, die überall in der Natur zu finden sind, und speziell die Pigmente beim Menschen in der Haut, in den Haaren, in der Chorioidea, in melanotischen Tumoren, die Melanine, einen ähnlichen oder überhaupt einen erkennbaren Zusammenhang mit anderen im Körper vorkommenden Gruppen haben. Der gebräuchliche Weg, durch die Elementaranalyse Aufschluß über die Zusammensetzung dieser Pigmente zu erlangen, hat nicht zum Ziele geführt, da die Beseitigung der Eiweißkörper sehr schwierig ist, und krystallinische Produkte nicht zu erhalten sind. Das Ergebnis zahlreicher Arbeiten faßt Schmiedeberg [2]) dahin zusammen, daß unter den genauer untersuchten pathologischen und normalen Melaninen auch nicht zwei die gleiche Zusammensetzung haben. Indessen ist wenigstens die qualitative Analyse zu einem Ziele gelangt und hat ergeben, daß C, H und N in den Melaninen enthalten, daß Schwefel und Eisen aber keine notwendigen Bestandteile sind (Fürth [3])). Insbesondere ist die Feststellung wichtig, daß die Melanine der Haut, der Haare, der Chorioidea und der melanotischen Tumoren eisenfrei sind. Die Histologen waren früher geneigt, alles, was im Körper gefärbt ist, zu dem Hämatin in Beziehungen zu bringen. Nencki [4]) hat schon sehr früh die Auffassung vertreten, daß die Melanine und das Hämatin denselben Muttersubstanzen entstammen, nämlich einem Chromogen, einer farblosen Vorstufe, die im Eiweiß enthalten ist. Beim Kochen mit Säuren entstehen in der Tat

---

[1]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 59. 384. 1908.
[2]) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 39. 65.
[3]) Probl. der phys. u. path. Chemie 1. 524. Leipzig 1912.
[4]) Berl. Ber. 28. 567. 1895.

aus Eiweißkörpern schwarze Produkte, die Schmiedeberg genauer untersucht und als Melanoidine und Melanoidinsäuren bezeichnet hat. Fürth [1]) fand bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweiß einen dunklen Farbstoff, den er, da die nach seiner Ausfällung zurückbleibende Lösung kein Tyrosin enthielt, zu dieser Aminosäure in Beziehung brachte. Duneschi [2]) ist es früher gelungen, aus Tyrosin durch gelinde Oxydation mit Chlorat ein melaninähnliches Produkt zu gewinnen.

Nencki stellte fest, daß aus Melaninen Skatol, Indol und Pyrrol zu isolieren ist. Auch aus dem Pigment der Chorioidea haben Hirschfeld [3]) und Landolt [4]) auf verschiedenen Wegen Indol und Skatol erhalten. Diese Körper hat Nencki als die chromogenen Komplexe des Eiweißmoleküls aufgefaßt. Da der Pyrrolkern

C—C
C C
 N

im Hämatin enthalten ist, im Eiweiß als Pyrrolidincarbonsäure vorkommt und man sich auch das Indol durch Anlagerung von Pyrrol an Benzol entstanden denken kann, so erscheint die Auffassung von Nencki, daß die Chromogene des Eiweißes Muttersubstanzen der Melanine und des Hämatins sind, begründet. Einen sehr interessanten Beitrag zur Bedeutung des Indolrings für die Melaninbildung hat Eppinger [5]) bei einem Fall von Melanurie infolge von Melanosarkomatose gebracht. Eppinger isolierte das Melanogen in krystallinischer Form. Der Körper färbte sich durch Oxydationsmittel dunkel, gab Tryptophanreaktionen und bei trockener Destillation Pyrrol. Nach Tryptophanfütterung, nicht aber nach Zufuhr von Tyrosin und l-Phenylalanin, nahm der Melanogengehalt des Harns zu.

Aus den bisher mitgeteilten Tatsachen geht hervor, daß Melanine aus den Indol-, Phenol- und Pyrrolgruppen des Eiweißes entstehen können [6]). Eine große Zahl mannigfacher Beobachtungen aus dem Pflanzen- und Tierreich weist aber darauf hin, daß der Phenolgruppe eine überragende Bedeutung für die Pigmentbildung zukommt. Bertrand [7]) hat festgestellt, daß die Umwandlung des Rindensaftes des tonkinesischen Lackbaumes in schwarzen Lack durch die Einwirkung eines oxydierenden Fermentes, der Laccase (Phenolase), auf eine der aromatischen Gruppe angehörende Substanz, das Laccol, zustande kommt, und daß die Laccase viele aromatische, besonders im Kern hydroxylierte oder aminierte Körper zu dunkelgefärbten Produkten zu oxydieren vermag. Ähnliche Fermente, die insbesondere auf Tyrosin wirken und daher Tyrosinasen genannt werden, sind auch sonst in

[1]) Über die Einwirkung von Salpetersäure auf Eiweißstoffe. Straßburg i. E. 1899.
[2]) Rend. della R. Academ. dei Lincei Roma. 8. III. 1901.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 13. 407.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 28. 193.
[5]) Biochem. Zeitschr. 28. 181. 1910.
[6]) F. Samuely, Hofmeisters Beitr. 2. 355. 1902.
[7]) C. R. de l'Acad. d. scienc. 118. 1215; Yoshida, Journ. of the Pharm. Soc. 43. 472. 1883.

Pflanzen gefunden worden; so in Pilzen, in denen sie das Dunkeln der Schnittflächen verursachen, in Rübensäften, in alternden Blättern, in denen sie die beim Welken entstehende braune Farbe machen.

In der Tierwelt sind Tyrosinasen zuerst von Biedermann [1]) im Darmsaft hungernder Mehlwürmer, dann von Fürth und Schneider [2]) in der Körperflüssigkeit von Schmetterlingspuppen gefunden worden. Fürth vermutete Tyrosinasen in dem Tintenbeutel der Cephalopoden, wo sie auch Przibram, Gessard [3]) und Neuberg [4]) entdeckten. Der Nachweis von Tyrosinasen gelang auch in der Haut von Amphibien, Säugetieren und des Menschen, und auch an Stellen pathologischer Pigmentanhäufung, in melanotischen Tumoren. Abderhalden und Guggenheim [5]) haben gefunden, daß Tyrosinase nicht nur auf freies Tyrosin wirkt, sondern auch auf tyrosinhaltige Polypeptide, und daß je nach Art und Zahl der anderen im Peptid enthaltenen Aminosäuren verschiedene Farben entstehen. Durch diese Feststellung erweitert sich die Bedeutung der Tyrosinase und des Tyrosins von den schlichten Färbungen, von denen bisher die Rede war, zu den mannigfachen Färbungen, die im Tierreich vorkommen.

Die Tyrosinase wirkt nicht streng spezifisch auf das Tyrosin, sondern auch auf verwandte Körper, so auf Brenzcatechin, auf Suprarenin und auf p-Oxyphenyläthylamin (Neuberg). Im Sekret des Tintenfisches hat Henze als einzigen giftigen Bestandteil p-Oxyphenyläthylamin gefunden, und es ist sehr wahrscheinlich, daß dieser Körper die Muttersubstanz des Melanins ist, das die Cephalopoden bilden.

Die physiologische und pathologische Chemie der Hautpigmentierung.

Die pathologische Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute ist von großer klinischer Bedeutung. Wir finden Ablagerungen von echten Melaninen, d. h. eisenfreien Pigmenten bei Erkrankung des Zentralnervensystems (Tabes, Syringomyelie) und der peripheren Nerven, bei Erkrankungen, die mit dem sympathischen Nervensystem in einem Zusammenhang stehen, bei der Pellagra, der Sklerodermie, bei der Basedowschen und besonders bei der Addisonschen Krankheit, der bekanntlich ein Schwund des chromaffinen, d. i. Suprarenin liefernden Systems zugrunde liegt. Daß Suprarenin unter dem Einfluß eines oxydierenden Fermentes und bei Gegenwart von Sauerstoff in Melanin übergeht, ist bereits erwähnt. Es ist schon seit langem behauptet worden, daß zwischen den Nebennieren und der Pigmentierung ein ursächlicher Zusammenhang besteht. Die älteren Angaben, daß die Nebennieren der Neger größer sind und mehr „schwarze Flüssigkeit“ enthalten als die der Kaukasier (Cassian [6])) scheinen eine umfassende Nachprüfung nicht gefunden zu haben. Sehr

[1]) Pflügers Arch. 72. 105. 1898.
[2]) Hofmeisters Beitr. 1. 229. 1901.
[3]) C. R. d. Biol. 54. 1304. 1908.
[4]) Biochem. Zeitschr. 8. 383. 1908.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 54. 331. 1907; 57. 329. 1908.
[6]) Zitiert nach G. Lewin, Charité-Annalen 9. 673. 1884.

interessant sind aber die Befunde von Alezais [1]) und Moore und Purinton [2]), daß die Marksubstanz der Nebennieren menschlicher Föten, die sehr pigmentarm sind, fast bis zur Geburt keine Farbenreaktionen mit oxydierenden Mitteln gibt, während nach Langlois und Rehns [3]) bei pigmentierten Föten diese Reaktionen deutlich sind. In zahlreichen Tierversuchen ist nach Exstirpation beider Nebennieren Pigmentation nie beobachtet worden. Wohl aber haben Nothnagel [4]) und Tizzoni [5]) nach Zerquetschung der Nebennieren in einer Zahl von Fällen beim Kaninchen eine abnorme Pigmentierung erzielt. Alle diese Befunde und der chemische Zusammenhang zwischen Suprarenin und Melanin deuten auf eine Beziehung zwischen Nebenniere und Pigmentation hin und führten zu dem Versuch, durch Injektion von Suprarenin eine abnorme Pigmentation herbeizuführen. Dieser Versuch ist an Katzen gelungen [6]). An einem chemischen Zusammenhang zwischen Suprarenin (Nebenniere) und Melaninbildung kann danach nicht mehr gezweifelt werden.

Einen sehr viel tieferen Einblick in die chemischen und fermentativen Verhältnisse der Pigmentbildung geben die Untersuchungen von Bloch [7]). Nach Bloch ist das Hautpigment ein rein epitheliales Produkt, dessen Auftreten im Protoplasma durch ein intracelluläres Oxydationsferment, die sog. Dopaoxydase, bewirkt wird. Ohne dieses Ferment gibt es keine Fermentbildung; wo die Hautpigmentierung fehlt, ist das Ferment nicht nachweisbar. Nur aus einer einzigen Substanz, dem 3.4-Dioxyphenylalanin („Dopa“)

$$\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$$

entsteht durch Oxydation und Kondensation das Pigment. Weder Tyrosin noch Homogentisinsäure, noch Tryptophan, noch Suprarenin werden von dem Ferment verändert. Das spricht mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß das Propigment, die farblose Vorstufe, ein dem Dioxyphenylalanin nahestehendes Brenzcatechinderivat ist. Dasselbe spezifische Verhalten zeigt nach Bloch das Ferment in der Haut des Addisonkranken, bei dem keine Vermehrung dieser Fermenttätigkeit festzustellen ist. Die Hyperpigmentierung hat ihre Ursache also nicht in einer Fermentanomalie, sondern in einer Steigerung des Angebots fermentfähiger Substanz. Aus dem Wesen der Addisonschen Krankheit

---

[1]) Arch. de Physiol. 30.
[2]) Pflügers Arch. 81; Amer. Journ. of Physiol. 4.
[3]) C. R. Soc. Biol. 51.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. 1. 1879.
[5]) Zieglers Beitr. 6. 1. 1889.
[6]) L. Lichtwitz, Arch. f. klin. Med. 94. 567. 1908; G. Zuelzer, Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 48.
[7]) Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1916; Arch. f. Dermatol. 1917; Deutsch. Arch. f. klin. Med. 121. 262. 1917.

geht hervor, daß die fermentfähige Substanz eine Vorstufe des Suprarenins sein muß. Betrachten wir die chemischen Zusammenhänge,

$$C_6H_3(OH)(OH)\cdot CH_2\cdot CH(NH_2)\cdot COOH \rightarrow C_6H_3(OH)(OH)\cdot CHOH\cdot CH(NH\cdot CH_3)\cdot COOH \rightarrow C_6H_3(OH)(OH)\cdot CHOH\cdot CH_2(NH\cdot CH_3)$$

Dioxyphenylalanin — Dioxyphenyl-α-methylamino-β-oxypropionsäure — Suprarenin

so ergibt sich, daß es außer den Abbauarten der aromatischen Aminosäuren, die wir bei der Alkaptonurie kennen gelernt haben, noch einen dritten Weg geben muß, bei dem zuerst Dioxyphenylalanin und vielleicht als Zwischenprodukt Dioxyphenyl-α-methyl-β-oxypropionsäure entsteht. Zu diesem Abbau gehört, wie aus der Pathologie des Morbus Addisonii hervorgeht, die Intaktheit des chromaffinen Systems.

Jodeiweißkörper.

Zu dem aromatischen Komplex im Eiweiß hat eine sehr wichtige Substanz Beziehungen, die ein normales Sekret der Schilddrüse ist. Im Jahre 1895 hat E. Baumann [1]) die Entdeckung gemacht, daß die Schilddrüse Jod enthält. Baumann erhielt durch Behandlung von Schilddrüse mit Säuren einen jodhaltigen Körper (das Thyrojodin), das als ein melanoidinartiges Kondensationsprodukt des Jodeiweißkörpers aufzufassen ist (Fürth und Schwarz [2])). Jodhaltige Eiweißkörper kommen auch sonst in der Natur vor, so in den Gerüstsubstanzen von Schwämmen und Korallen [3]), und sind künstlich leicht herzustellen. Das Jodeiweiß der Schilddrüse hat insbesondere A. Oswald [4]) untersucht. Er fand, daß Schilddrüsenextrakt bei Halbsättigung mit Ammoniumsulfat einen Niederschlag von Globulinen (Thyreoglobulinen) bildet, in dem sich ein jodhaltiges Globulin, das Jodthyreoglobulin, befindet. Da Jodeiweiß keine Millonsche Reaktion gibt, und da Dimeta- und Diorthojodprodukte des Tyrosins sich ebenso verhalten (Blum und Vaubel [5])), so war zu vermuten, daß im Jodeiweiß das Jod im Tyrosin sitzt (Hofmeister [6])). Dafür sprach auch die Tatsache, daß Halogen sich sehr leicht an aromatische Komplexe, viel schwerer aber an gesättigte aliphatische Ketten anlagert. Von den im Eiweiß vorkommenden cyclischen und heterocyclischen Verbindungen sind Tyrosin, Tryptophan, Histidin leicht jodierbar. Drechsel [7]) hat aus dem Gorgonin, einem Eiweißkörper des Skeletts der Koralle

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. 319, 481. 1895.
2) Pflügers Arch. 124. 142. 1908.
3) Drechsel, Zeitschr. f. Biol. 33. 84. 1896; Mendel, Amer. Journ. of Physiol. 4. 243. 1900; Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 33. 1907; 55. 77. 1908.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. 14. 1899; 32. 123. 1901.
5) Journ. f. prakt. Chem. N. F. 57. 365. 1898.
6) Zeitschr. f. physiol. Chem. 24. 159. 1898.
7) Zeitschr. f. Biol. 33. 84. 1896.

Gorgonia Cavolini, ein krystallinisches jodhaltiges Produkt dargestellt, die Jodgorgosäure, deren Konstitution Henze[1]) aufdeckte. Die Jodgorgosäure ist 3.5-Dijodtyrosin,

OH
J⟨ ⟩J (Benzolring)
CH_2
|
$CH(NH_2)$
|
COOH

das Wheeler und Jamieson[2]) bei Einwirkung von Jod auf Tyrosin in alkalischer Lösung erhalten haben. Denselben Körper gewannen Wheeler und Mendel[3]) aus Schwämmen (Spongin). Diese Befunde wurden von Oswald[4]) bestätigt, der auch in künstlich dargestellten Jodeiweißkörpern Dijodtyrosin gefunden hat, und zwar in folgenden Mengen:

Jodalbacid	0,4%	Dijodtyrosin
Jodglidin	1,3%	„
Jodcasein	0,9%	„
Gorgonin	0,9%	„
Spongin	1,9%	„

Danach ist es sehr wahrscheinlich, daß auch das Jodthyreoglobulin, dessen Beschaffung in einer zur Analyse ausreichenden Menge schwierig ist, Dijodtyrosin enthält. Ob daneben das Jod noch in andere Aminosäuren eintritt, ist zweifelhaft. Rohde[5]) hat gefunden, daß Jodeiweiß und Jodtryptophan nicht die Reaktion nach Adamkiewicz und nicht die Ehrlichsche Reaktion (mit p-Dimethylaminobenzaldehyd) geben und die Vermutung ausgesprochen, daß im Jodeiweiß das Tryptophan jodiert sei. Die Reindarstellung der jodierten Körper ist darum so schwierig, weil bei der Behandlung mit Säuren und Alkalien, die zur Reindarstellung notwendig ist, der größte Teil des Jods abgespalten und in die ionisierte Form überführt wird. Ebenso wirken auch, wie Oswald[6]) festgestellt hat, Fermente, und nach Einverleibung von Jodeiweiß oder Dijodtyrosin per os wird im Harn Jodkali, und daneben in kleinerer Menge ein jodierter Benzolkörper ausgeschieden.

Der Jodgehalt der jodierten Eiweißkörper ist ein sehr verschiedener[7]). Das Jodspongin enthält 9% Jod, das Gorgonin bis zu 8%. In verschiedenen Arten von Pflanzen ist das Jodeiweiß in sehr verschie-

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 64. 1907; 72. 505. 1911.
[2]) Journ. of Chem. 33. 365. 1905.
[3]) Journ. of biol. Chem. 7.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. 310. 1911; 71. 200. 1911; 72. 374. 1911; 74. 295. 1911; 75. 353. 1911.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 44. 161.
[6]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 63. 263. 1910.
[7]) Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper, 3. Aufl., Braunschweig 1911.

dener Menge vorhanden, innerhalb einer Art aber so konstant, daß es als Artmerkmal dienen kann. Die künstlichen Jodeiweißkörper enthalten 8—14% Jod, während das Jodthyreoglobulin nach Oswald[1]) nur einen Gehalt von 0,3—0,5% Jod besitzt. Da die künstlichen Eiweißkörper und die jodierten Aminosäuren (Dijodtyrosin[2]), Jodtryptophan, Tetrajodhistidin) (Koch[3])) keine thyreoideaähnliche Wirkung besitzen, so ist für die Funktion der Schilddrüse weder eine einzelne Jodaminosäure, noch allein ihr Jodgehalt entscheidend. Das Besondere der Wirkung muß wohl in besonderen konstitutionellen Momenten liegen, die uns noch gänzlich unbekannt sind.

Die chemische Pathologie der Schilddrüse.

Das Jodthyreoglobulin entsteht in der Schilddrüse durch Jodierung des Thyreoglobulins. Der Gehalt an Gesamtglobulin schwankt in der normalen Schilddrüse zwischen 2,5 und 4,8 g, ist groß in der Basedowschilddrüse und kann in Kröpfen sehr erhebliche Werte erreichen (Oswald). Die kolloidfreien Kröpfe, die parenchymatösen Kröpfe und die Drüsen Neugeborener, enthalten nur jodfreies Globulin. Nur wo Kolloid ist, befindet sich auch Jodthyreoglobulin; doch ist der Jodgehalt des Globulins von Kolloidkröpfen weit kleiner (0,07%) als des Globulins normaler Drüsen, weil das Kolloid sehr viel jodfreies Thyreoglobulin enthält. Der Inhalt von Kropfcysten kann jodfrei, jodarm sein oder den Jodgehalt von Kolloidkröpfen haben. Der Gehalt von Jod in der Schilddrüse ist also an den Gehalt von Kolloid gebunden. Dafür sprechen die Untersuchungen von Oswald und der Befund von Kocher[4]) an Basedowstrumen, während nach den Untersuchungen von Claude und Blanchetière[5]) diese Beziehung nicht besteht.

Zufuhr von Jod bewirkt einen Zuwachs von Jodthyreoglobulin.

Das Jodthyreoglobulin hat einen großen Einfluß auf die Gefäßnerven und auf den Stoffumsatz. Da, wie Oswald[6]) festgestellt hat, die Globulinfraktion aus parenchymatösen, d. i. jodfreien Kröpfen, diesen Einfluß nicht hat, und das Globulin aus jodarmen Kröpfen nur schwach wirkt, so ist als das Wirksame in der Schilddrüse mit Sicherheit und ausschließlich das Jodthyreoglobulin anzusehen.

Den physiologischen Einfluß dieser Substanz erkennen wir am besten an den krankhaften Erscheinungen, die bei ihrem Fehlen auftreten, d. i. beim Myxödem und beim Kretinismus. Die große Zahl von psychischen und somatischen Veränderungen bei diesen Kranken weisen auf die vielen Beziehungen hin, die die Schilddrüse unmittelbar oder durch eine Wirkung über andere Organe im Körper hat; und der große heilende Einfluß von Schilddrüsensubstanz beweist, daß es wirklich

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. 14. 1899; 32. 121. 1901.
[2]) Strouse u. Vogtlin, Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1. 123. 1910.
[3]) Journ. of biol. Chem. 14. 101. 1913.
[4]) Arch. f. klin. Chir. 95. 1007. 1911.
[5]) Journ. de Physiol. 12. 568. 1910.
[6]) Hofmeisters Beitr. 2. 545. 1902.

allein das Fehlen des spezifischen Schilddrüsenproduktes ist, das die Krankheit macht. Von einer chemischen Grundlage der meisten Vorgänge bei den Athyreosen sind wir noch weit entfernt. Der Stoffumsatz ist bei den Myxödematösen erheblich herabgesetzt (auf ca. 50 % der Norm, Magnus Levy [1]), Bergmann [2])) und auch der Eiweißumsatz ist sehr gering. Die Toleranz für Traubenzucker ist stark erhöht. Durch Darreichung von Schilddrüsensubstanz wird ein Steigen der Gesamtverbrennungen und des Eiweißverbrauchs bewirkt. Bei dem Myxödematösen wird durch eine richtige Dosierung der Schilddrüsengabe eine Einstellung des gesamten Stoffumsatzes und des Eiweißumsatzes auf normale Werte erreicht. Überschreitet man die Dosen oder gibt man einem Normalen zu viel von der wirksamen Substanz, so tritt eine krankhafte Steigerung der Verbrennungen, ein pathologischer Eiweißzerfall und eine Neigung zur Glykosurie ein.

Schöndorff [3]) hat die Steigerung des Eiweißabbaus bestritten; er meinte, daß die Schilddrüsenfütterung eine Verbesserung der Diurese und eine Ausschwemmung von retinierten N-haltigen Endprodukten mache, daß aber nach einigen Tagen die Stickstoffausscheidung wieder auf die Ausgangswerte absinke. Diese Frage ist von sehr erheblicher praktischer Bedeutung, weil ein Mittel, das die Verbrennungen steigert, den Eiweißbestand aber intakt läßt, ein ideales Mittel gegen Fettsucht wäre. Ein solches ist aber die Schilddrüsensubstanz nicht, weil sie zweifellos zu einem vermehrten Eiweißzerfall führt. Das tritt bei längerer Dauer der Fütterungsversuche hervor. Ein Einfluß der Schilddrüse auf den Eiweißabbau ist auch darin zu erkennen, daß bei schilddrüsenlosen Tieren im Hunger kein prämortaler Eiweißzerfall eintritt [4]). Der Stoffwechsel bei künstlicher Überschwemmung des Organismus mit Schilddrüsensubstanz ist der gleiche wie bei der Basedowschen Krankheit. Der Gaswechsel ist über die Werte, die durch motorische Unruhe und Tremor bedingt sein können, erhöht [5]), der Eiweißumsatz ist gesteigert [6]), so daß bei den Kranken eine hochgradige Verarmung an Fett und Muskulatur entsteht. Die Toleranz gegen Kohlehydrat ist herabgesetzt, so daß häufig eine spontane, leicht eine alimentäre Glykosurie eintritt. Die Stoffwechselstörungen und auch viele andere Veränderungen bei der Basedowschen Krankheit sind zweifellos denen bei dem Myxödem gerade entgegengesetzt. Und man hat den Morbus Basedowii auf eine Überfunktion der Schilddrüse zurückgeführt. Für diese Theorie scheint auch der Erfolg der operativen Therapie zu sprechen. Man hat bei Basedowscher Krankheit nach Substanzen, die aus der Schilddrüse stammen, im Blute gesucht. Reid Hunt [7]) hat in großen

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. 88. 269. 1891.
2) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 5. 190.
3) Pflügers Arch. 67. 395. 1897.
4) Mansfeld u. Hamburger, Pflügers Arch. 152. 50. 1913.
5) Steyrer, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 4. 1907.
6) Fr. Müller, Arch. f. klin. Med. 51. 335. 1893. — M. Matthes, 15. Kongreß f. inn. Med. 1897. 232.
7) J. Amer. Med. Assoc. 49. 240. 1323. 1907; J. of Biol. Chem. 1. 1. 1905; R. H. u. Atherton Seidell, J. Amer. Med. Assoc. 51. 1385. 1908; dieselben, Bulletin Nr. 47. Hygien. Laboratory U. S. Public Health and Marine Hospital Service.

Versuchsreihen den Einfluß studiert, den die Aufnahme von Schilddrüsensubstanz auf die Vergiftung von Mäusen mit Acetonitril (CH_3CN) ausübt. Aus Acetonitril wird im Organismus Blausäure abgespalten, und dieser Prozeß geht bei Verfütterung von Schilddrüsensubstanz soviel langsamer vor sich, daß ein Vielfaches der tödlichen Dosis vertragen wird. Wie Schilddrüsensubstanz wirkt auch Blut von Basedowkranken. Diese schöne Übereinstimmung mit der Theorie der Supersekretion der Schilddrüse bei dem Morbus Basedowii wird aber von einem Befund von P. Trendelenburg[1]) durchkreuzt, der auch bei Verfütterung des Blutes thyreoidektomierter Katzen eine Erhöhung der Resistenz gegen Acetonitril beobachtete. Blackford und Sanford[2]) fanden, daß Blutserum von Basedowkranken den Blutdruck von Hunden herabsetzt und daß Kochsalzextrakte aus Basedowkröpfen eine viel stärkere Wirkung auf den Blutdruck haben, als Extrakte normaler Schilddrüsen oder anderer Organe. Die Blutdrucksenkung von Extrakten der Thyreoidea ist schon länger bekannt und von Fürth und Schwarz[3]) auf den Cholingehalt bezogen worden. Nach Blackford und Sanford soll aber die depressorische Substanz weder Cholin noch ein Pepton sein.

Mit der Auffassung der Basedowschen Krankheit als eines Hyperthyreoidismus ist aber die Beteiligung der Thymus an der Krankheit und die bisweilen vorkommende Kombination von Morbus Basedowii mit Myxödemsymptomen schwer zu vereinigen. Einen sehr interessanten Beitrag zu dieser Frage lieferten Meyer-Hürlimann und Oswald[4]), die einen Fall von Karzinom der Schilddrüse beobachteten, bei dem der Tumor durch das Sternum gewachsen und zentral erweicht war. Es wurden mit 20 Punktionen fast drei Liter einer eiweiß- und jodreichen Flüssigkeit entleert, die im physiologischen Experiment ganz wie das Jodthyreoglobulin eine Steigerung der Vaguserregbarkeit bewirkte. Trotz dieser ausgesprochenen Sekretionsvermehrung der Schilddrüse bestand kein Symptom der Basedowschen Krankheit.

Bei dieser Unzulänglichkeit der Theorie des Hyperthyreoidismus hat man die Hypothese aufgestellt, daß der Basedowschen Krankheit ein qualitativ verändertes Sekret (ein Dysthyreoidismus) zugrunde liege. Von einer chemischen Durchdringung dieses Begriffes sind wir aber noch so weit entfernt, daß wir in unserem Zusammenhange zu diesem Problem nichts weiter sagen können.

Das Tryptophan. Klinische Chemie des Indolrings.

Die wichtigste Aminosäure der heterocyclischen Gruppe ist das -Tryptophan (l-Indolaminopropionsäure)

---

[1]) Biochem. Zeitschr. **29**. 400. 1910; vgl. Lussky, Amer. Journ. of Physiol. **36**. 63. 1912.
[2]) Amer. Journ. of the Med. Sc. **146**. 796. 1913.
[3]) Pflügers Arch. **124**. 361. 1908.
[4]) Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **43**. 1468. 1913.

$C_6H_4 \langle C(-CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH) = CH - NH \rangle$

C – $CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$
CH
NH

Das Tryptophan gibt (vgl. Farbenreaktionen der Eiweißkörper) einige sehr charakteristische Farbenreaktionen, von denen die mit Bromwasser und mit aromatischen Aldehyden bereits erwähnt sind. Ein mit Salzsäure befeuchteter Fichtenspan wird durch Tryptophan rot gefärbt. Diese Reaktion wird durch den im Tryptophan enthaltenen Pyrrolkern bewirkt.

Die Konstitution des Tryptophans wurde durch Ellinger[1]) aufgeklärt, der das l-Tryptophan synthetisch darstellte. Ellinger hat zu der Synthese Indolaldehyd verwandt, ist also bereits vom fertigen Indolring ausgegangen. Die Frage nach der Entstehung des Indolrings ist aber von großer biologischer Bedeutung, weil, wie wir aus wichtigen oben dargelegten Untersuchungen entnehmen müssen, der tierische Organismus zur Bildung dieses heterocyclischen Ringes nicht befähigt ist.

Im Laboratorium geht die Bildung des Indolrings leicht vonstatten. So wird aus o-Amidomandelsäure durch Wasserabspaltung Dioxindol,

$C_6H_4 \langle CH(OH) \cdot COOH, NH_2 \rangle \longrightarrow C_6H_4 \langle CH(OH), C=O, NH \rangle$

o-Amidomandelsäure → Dioxindol

aus dem durch Reduktion Indol entsteht. In der Technik wird aus o-Amidobenzoesäure (Anthranilsäure) und Monochloressigsäure zunächst Phenylglycincarbonsäure hergestellt, aus der dann durch Schmelzen mit Natron unter Abspaltung von H_2O und CO_2 Indoxyl entsteht.

$C_6H_4 \langle COOH, NH_2 \rangle + ClNH_2 \cdot COOH \longrightarrow C_6H_4 \langle COOH, NH \cdot CH_2 \cdot COOH \rangle \longrightarrow$

o-Amidobenzoesäure → o-Phenylglycincarbonsäure

$C_6H_4 \langle -COH, \geqslant CH, -NH \rangle$

Indoxyl

Da diese Körper als normale Stoffwechselzwischenprodukte nicht bekannt sind, so dürfte in der lebenden Welt die Bildung des Indolrings auf einem anderen Wege vor sich gehen und vermutlich aus einer Aminosäure oder aus einem Amin erfolgen, sowie sich aus Ornithin Pyrrolidincarbonsäure (Prolin) bildet.

In den Pflanzen ist die Bildung heterocyclischer Ringe ein weit verbreiteter Prozeß, der zur Entstehung der Alkaloide führt. In einigen

[1]) Berl. Ber. 37. 1801. 1904; 38. 2884. 1905; 39. 2515. 1906. — Ellinger u. Flamand, Berl. Ber. 40. 3029. 1907.

Pflanzen (Indigofera tinctoria und Indigofera leptostycha) kommt Indol in der Form eines Glucosides (Indican) vor.

In welcher Weise das Tryptophan im Tierkörper abgebaut wird, wissen wir nicht. Von ärztlichem Interesse ist, daß durch bakterielle Fäulnis, auch im Darm, das Tryptophan desaminiert wird, so daß Indolpropionsäure entsteht, aus der durch Kürzung der Kette Indolessigsäure, Methylindol und Indol wird.

— $CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ → — $CH_2 \cdot COOH$

NH Indolpropionsäure — NH Indolessigsäure

— CH_3 — H

NH Methylindol (Skatol) — NH Indol

Bei eiweiß- oder richtiger bei tryptophanreicher Nahrung und unter Bedingungen, die der Fäulnis günstig sind, also bei besonderer Beschaffenheit der Darmflora, bei Obstipation, bei tiefsitzendem Darmverschluß, wird Indol in größerer Menge frei und da dieser Komplex intermediär nicht vollständig aufgespalten wird, so erscheint er im Harn, in dem er einen Index der Darmfäulnis darstellt.

Mit den Fäulnisprozessen im Darm hat man eine große Reihe von Krankheitssymptomen in Zusammenhang gebracht. Es ist kein Zweifel, daß im Darm giftige und krankmachende Stoffe entstehen können. So hat Magnus-Alsleben [1]) gefunden, daß der Dünndarminhalt von Hunden Gifte enthält, die auf das Nervensystem wirken und den Blutdruck erniedrigen. Aber wichtiger ist die allen Praktikern gemeinsame Erfahrung, daß nervöse Störungen, wie leichte Ermüdbarkeit, Unfähigkeit zu geistiger Arbeit, erhöhte Reizbarkeit mit der Hebung einer Darmträgheit verschwinden. Nach Herter [2]) bewirkten 25—200 mg Indol beim Erwachsenen Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und Verwirrtheit. Auch eine Reizwirkung auf epitheliale Gebilde (Mäusekarzinome) soll dem Indol zukommen. Man ist sogar so weit gegangen, an einen Zusammenhang zwischen Indolbildung und Karzinomentstehung zu denken. Zweifellos ist die Lehre von der gastro intestinalen Autointoxikation durch Spekulationen und Übertreibungen in unsympathischer Weise entstellt, wie die Hypothesenmacherei in der Medizin sich überhaupt auf den Gebieten am meisten betätigt, die der exakten Forschung die größten Schwierigkeiten bieten. Daß es aber eine gastrointestinale Autointoxikation gibt, wird niemand bestreiten, und daß die bakterielle Fäulnis dabei eine wichtige Rolle spielt, ist sehr wahrscheinlich. Daß aber gerade das Indol das schädliche Agens sei, ist nicht bewiesen. Die Giftigkeit des Indols an sich kann man daraus entnehmen,

[1]) Hofmeisters Beitr. 6. 503. 1905.
[2]) New York med. Journ. 1898. 19.

daß es nicht als solches den Körper passiert, sondern daß sich der Organismus dem Indol gegenüber so verhält, wie bei giftigen Stoffen der aromatischen Reihe. Das im Darm entstehende Indoxyl paart sich mit Schwefelsäure (oder Glucuronsäure) und wird als Salz dieser Säuren im Harn ausgeschieden. Daß es, wie gewöhnlich zu lesen ist, als Kaliumsalz im Harn erscheint, ist eine unbeweisbare Aussage, die sich durch ein Mißverständnis in der Literatur eingebürgert hat. Baumann und Brieger [1]) und Hoppe-Seyler [2]) haben aus Harn das indoxylschwefelsaure Kali durch Behandlung mit Kalilauge bezw. kohlensaurem Kali dargestellt und Baeyer [3]) hat dasselbe Salz durch Synthese gewonnen. Es scheint das einzige Salz der Indoxylschwefelsäure zu sein, dessen physikalische Eigenschaften genau untersucht sind. Von der ursprünglichen Existenz dieses Salzes im Harn ist aber nirgends die Rede. Die Indoxylschwefelsäure ist vermutlich eine so starke Säure, daß sie nicht als solche, sondern als Salz ausgeschieden wird, und das Salz ist im Harn löslich und dissoziiert.

Zum Nachweis dieses Körpers im Harn ist es nötig, die Schwefel- (oder Glucuron-)säure abzuspalten. Das geschieht durch konzentrierte Salzsäure. Behandelt man dann die Lösung vorsichtig mit Oxydationsmitteln (Chlorkalk, Eisenchlorid, Permanganat), so treten unter Ausscheidung von Wasserstoff (Oxydation) zwei Moleküle Indoxyl zu Indigoblau zusammen, das in Chloroform löslich ist.

C — O — SO_3H / CH / NH + HCl ⟶ C(OH) / CH / NH

Indoxylschwefelsäure — Indoxyl

⟶ Oxydation — CO OC / C = C / NH NH

Indigoblau

Mitunter bekommt man bei dieser Reaktion einen roten Farbstoff, der in Äther löslich und ein Isomeres des Indigoblaus ist von der wahrscheinlichen Formel [4]):

CO / C = C / NH OC / NH

Indigorot

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 3. 255. 1879.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7. 423. 1883.
3) Berl. Ber. 14. 1745. 1881.
4) Vgl. Handb. d. Biochem. 1. 778. 1909.

Dieses Indigorot bildet sich bereits bei der Einwirkung starker nicht oxydierender Säuren auf Harn. Das Rotwerden des Harns bei dem Zufügen von konzentrierter Salzsäure ist eine alltägliche Beobachtung.

An dieser Farbänderung ist nicht nur die Bildung von Indigorot schuld, sondern auch die Anwesenheit von Skatol im Harn. Über die Beziehungen von Indol zu Skatol (Methylindol) haben die Auffassungen geschwankt. Das Skatol ist keine Vorstufe des Indols, wie man früher annahm. Nach der Verfütterung von Skatol tritt keine Indikanvermehrung ein, sondern es wird ein Körper ausgeschieden, der beim Ansäuern einen roten Farbstoff bildet, der sich in Flocken abscheiden kann, das Skatolrot [1]). Genaueres ist über diesen Körper noch nicht bekannt. Ellinger und Flamand [2]) vermuten, daß er zu einer von ihnen entdeckten Gruppe von Farbstoffen Beziehungen hat, von der sie einen Vertreter im Harn gefunden haben. Nencki und Sieber [3]) beobachteten in pathologischen Harnen beim Ansäuern mit Salz- oder Schwefelsäure eine Rotfärbung. Der Farbstoff ging in Amylalkohol über und gab einen Absorptionsstreifen zwischen D und E, während der Streifen von Skatolrot näher an D liegt. Nencki und Sieber nannten den Farbstoff Uroroseïn, und Salkowski [4]) sprach die Vermutung aus, daß er aus der Indolessigsäure stamme, die er in Eiweißfäulnisgemischen gefunden hat. Herter [5]) hat festgestellt, daß zum Eintreten der Uroroseïnreaktion die Anwesenheit von Indolessigsäure und Nitriten nötig sei. Nach den Untersuchungen von Ellinger ist der aus Indolessigsäure entstehende rote Farbstoff ein Triindylmethanfarbstoff, d. h. ein Methan, bei dem drei H-Atome durch Indylradikale ersetzt sind. In demselben Maße durch Phenylgruppen substituierte Kohlenwasserstoffe (Triphenylmethane) sind als Farbkörper in großer Zahl bekannt; zu ihnen gehören Malachitgrün, Fuchsin, Methylviolett, die Rosolsäure, das Eosin u. a. m. Aus Indolaldehyd haben Ellinger und Flamand durch Kochen mit Säuren ein Triindylmethan in krystallinischer Form dargestellt. Die Reaktion verläuft nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Indolaldehyd}}{C_8H_6N\cdot CHO} + 2\,C_8H_7N = \underset{\text{Triindylmethan}}{C_8H_6N\cdot C \begin{cases} C_8H_6N \\ H \\ C_8H_6N \end{cases}}$$

Das gleichzeitige Vorkommen von Indolessigsäure und Nitriten im Harn kann durch die Darmbakterien verursacht werden. Daß durch eine bestimmte Darmflora Reduktionen stattfinden und besonders auch Nitrate zu Nitriten reduziert werden, ist bekannt. Und da bei der Eiweißfäulnis, wie Salkowski festgestellt hat, Indolessigsäure entstehen kann, so kann dieser Prozeß auch im Darm vor sich gehen. Ellinger macht darauf aufmerksam, daß der Choleraerreger Indol und Nitrite bildet und weist auf die Möglichkeit einer diagnostischen Verwertung der Uroroseïnreaktion hin.

---

[1]) Ellinger in Neubauer-Huppert, Analyse des Harns. 11. Aufl. S. 891. 1913.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**. 276. 1909.
[3]) Journ. f. prakt. Chem. **26**. 333. 1882.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 216. 1904.
[5]) Journ. of biol. Chem. **4**. 239, 253. 1908.

Sechstes Kapitel.

Bence-Jonesscher Eiweißkörper. Amyloid. Oxalsäurebildung und -Ausscheidung.

Wir haben früher gesehen, daß im Eiweißstoffwechsel die Erhaltung der Artspezificität ein Gesetz darstellt, von dem Ausnahmen nicht möglich erscheinen. Wenn auch die Eiweißchemie noch lange nicht weit genug vorgeschritten ist, um diesen Satz mit Sicherheit zu erweisen, so ist ein vollgültiger Beweis durch die Immunitätslehre gewonnen. Die Frage, ob es krankhafte Zustände gibt, in denen es zum Entstehen eines artfremden Eiweißkörpers kommt, ist experimentell geprüft worden mit dem Ergebnis, daß sichere Anhaltspunkte für eine Abartung des Eiweißes nicht bestehen.

Der Bence-Jonessche Eiweißkörper.

Dieses Urteil wird nicht geändert durch die Kenntnis des Auftretens eigenartiger Eiweißstoffe im Harn. Im Jahre 1848 hat Bence Jones im Harn ein Eiweiß gefunden, das bei Temperaturen von 40—60° koagulierte, bei Siedehitze löslich war und beim Abkühlen wieder ausfiel. Dieser Bence-Jonessche Eiweißkörper ist in Fällen von Myelomatose mehr wie 100mal, selten bei Osteomalazie, und in einem Fall (Schumm und Kimmerle [1]) bei einem Patienten mit Magenkarzinom, der keine anatomisch nachweisbaren Veränderungen am Knochenmark hatte, gefunden worden. Magnus-Levy [2]), Grutterink und Graaff [3]) und Schumm und Kimmerle beobachteten Krystallisation des Eiweißkörpers. Man hat dieses Eiweiß auch im Knochenmark, in Lymphdrüsen und in Exsudaten gefunden. Seine Mengen im Harn schwanken zwischen $^1/_4$‰ und 6,7‰. Magnus-Levy war der Meinung, daß der Körper mit dem Nahrungseiweiß zusammenhänge. Nach Allard und Weber [4]) ist aber der Grad der Ausscheidung des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers ganz unabhängig von Menge und Art des Nahrungseiweißes. Gelegentlich ist sogar eine Zunahme der Ausscheidung bei einer durch eine Pneumonie verursachten Unterernährung beobachtet worden. Abderhalden und Rostoski [5]) haben den Bence-Jonesschen Körper als Antigen verwandt und ein Immunserum hergestellt, das menschliches Gewebseiweiß fällte. Damit ist sichergestellt, daß der Eiweißkörper nicht Nahrungseiweiß ist. Und man muß wohl — das ist das Nächstliegende — das erkrankte Gewebe als die Mutterstätte ansehen. Nach Abderhalden ist der Körper ein Gewebseiweiß, das unabgebaut in das Blut geht und, obwohl arteigen, doch blutfremd ist und

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 92. 1. 1914.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 30. 200. 1900.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 34. 393. 1902.
[4]) Deutsche med. Wochenschr. 1906. 1251.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 46. 125. 1905.

darum ausgeschieden wird. Was wir von dem Bence-Jonesschen Eiweißkörper wissen, betrifft lediglich sein von anderen Proteïnen abweichendes physikalisches Verhalten. Von chemischen Besonderheiten haben wir noch keine Kenntnis.

Wenn wir also die biologische chemische Konstanz der Eiweißkörper innerhalb einer Art und im Individuum auch für pathologische Vorgänge anerkennen, so spielt in der Pathologie die physikalisch-chemische Inkonstanz des Protoplasmas eine sehr wichtige Rolle. Alle Lebensprozesse sind mit Zustandsänderungen des Protoplasmas verbunden, das in der Zelle in flüssiger und fester Form (Sol- und Gelzustand) enthalten ist. Der Übergang in den Zustand der Verfestigung und die Rückverwandlung in den ursprünglichen Zustand sind Möglichkeiten, die nur dem lebenden Protoplasma unbegrenzt offenstehen, und man kann sagen, daß das Prinzip der Reversibilität der Zustandsänderung des Eiweißes untrennbar mit dem Leben verbunden ist. Dieser Zustand der feinen Verteilung und der reversiblen Verfestigung ist ein labiler. Er erlischt mit dem Leben und macht einer Starre Platz, der Totenstarre, die nicht in dem genannten Sinne, rein physikalisch, reversibel ist, deren Lösung einhergeht mit tiefergreifenden Änderungen chemischer Natur im Molekül.

Das Amyloid.

Irreversible Fällungen des Protoplasmas kommen nun regionär intra vitam häufig vor. Hierher gehört die Verkäsung, die hyaline Degeneration, die Nekrose, die Gerinnung etc., kurz die degenerativen Vorgänge. Ein Degenerationsvorgang bedarf einer besonderen Besprechung, das ist die Amyloidose.

Das Amyloid[1]), das Virchow 1853 entdeckte, kommt lokal und generalisiert vor. Nicht selten ist das Nebeneinanderbestehen von Amyloid und Hyalin. Charakteristisch für Amyloid sind bekanntlich zwei Reaktionen, die Mahagonibraunfärbung durch Lugolsche Lösung und die rubinrote Färbung bei Behandlung mit Methylviolett. Die allgemeine Amyloidose befällt insbesondere Leute, die an langdauernden Eiterungen, an ulzerativer Tuberkulose, an Lues leiden. Auch bei Tumoren, und nicht nur bei ulzerierenden, bei Gicht, Leukämie, Myxödem und sogar ohne erkennbare Ursache ist sie beobachtet worden.

Amyloid kommt auch bei Tieren vor, so bei den Pferden, die zum Zwecke der Heilserumgewinnung mit Toxinbouillonlösungen behandelt sind. Experimentell hat man Amyloid bei Tieren durch Injektion faulender Bouillon erzeugt.

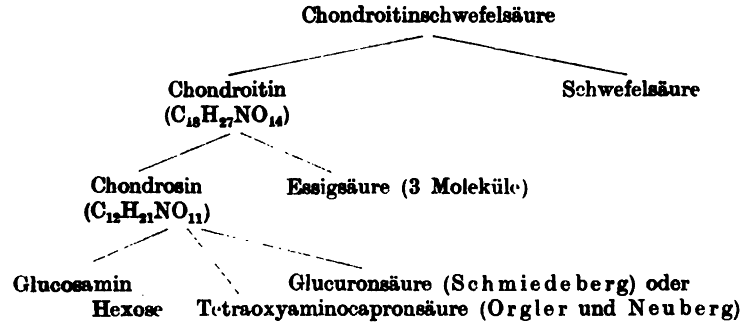
Krawkow[2]) fand eine dem Amyloid chemisch sehr nahestehende Substanz in normalen Aorten; auch im Nackenband des Rindes, in normaler Milz hat man diese Substanz in geringen Mengen nachgewiesen. Die Frage, warum es in den genannten krankhaften Zuständen zu einer so erheblichen Vermehrung dieses Körpers kommt, hat zu ihrer Beantwortung die Kenntnis der chemischen Natur des Amyloids notwendig.

---

[1]) M. B. Schmidt, Verhandl. d. Deutsch. pathol. Ges. 1904. S. 2.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 40. 185. 1897.

Schon sehr früh erkannte man, daß im Amyloid Eiweiß enthalten sei. Modrzejewski [1]) und Krawkow haben die Methoden der Isolierung des Amyloids so ausgearbeitet, daß ein von Organbeimengungen freier Körper gewonnen wird. Das Amyloid ist der Pepsin- und Trypsinverdauung, wenn auch nur langsam, zugänglich und auch bei Autolyse löslich [2]). Einen großen Fortschritt machte die Kenntnis des Amyloids, als Oddi [3]) in ihm die Chondroitinschwefelsäure entdeckte. Diese Säure ist von C. Th. Mörner [4]) zuerst gefunden und als ein normaler Bestandteil aller Knorpel erkannt worden; sie findet sich auch in Chondromen und im Harn.

Schmiedeberg [5]) hat die Chondroitinschwefelsäure untersucht. Er erhielt nach Abspaltung der Schwefelsäure einen amorphen Körper, das Chondroitin ($C_{18}H_{27}NO_{14}$), das alkalische Kupferlösung nicht reduziert, und nach weiterer Abspaltung von drei Molekülen Essigsäure das Chondrosin ($C_{12}H_{21}NO_{11}$), das Schmiedeberg für eine Verbindung der Glucuronsäure mit Glucosamin hielt. Nach Untersuchungen von Levene und LaForge [6]) ist sicher, daß Chondrosin eine freie Aminogruppe und eine freie Carboxylgruppe enthält. Nach Orgler und Neuberg [7]) sind diese beiden Gruppen aber nicht auf zwei Bausteine verteilt, wie Schmiedeberg annahm, sondern in einem vereinigt. Orgler und Neuberg gewannen aus der Chondroitinschwefelsäure einen Körper, den sie als Tetraoxyaminocapronsäure ansprachen, die verbunden mit einem Molekül Zucker das Chondrosin bildet. Levene und La Forge erhielten aus Chondrosin durch Behandeln mit Natriumamalgam Glucuronsäure und bei der Hydrolyse einen Aminozucker, das Chondrosamin, das dem Glucosamin isomer ist [8]). Die Möglichkeiten des Aufbaus der Chondroitinschwefelsäure ergeben sich aus folgendem Schema:



In jedem Falle hat das Chondrosin sehr nahe Beziehungen zum Eiweiß und zum Zucker. Die Aminogruppe und die Carboxylgruppe, die

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1. 426. 1873.
[2]) Neuberg, Verhandl. d. Deutsch. pathol. Ges. 1904. S. 19.
[3]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 33. 377. 1889.
[4]) Skand. Arch. f. Phys. 1. 210. 1889.
[5]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28. 355. 1891.
[6]) Journ. of Biol. Chem. 15. 69. 1913.
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. 407. 1903.
[8]) Journ. of Biol. Chem. 18. 123. 1914.

im Chondrosin frei sind, sind in der Chondroitinschwefelsäure nicht frei, also nach obigem Schema mit Essigsäureradikalen besetzt; und das Chondroitin ist mit Schwefelsäure nach der Art einer Ätherschwefelsäure gebunden.

Sehr wichtig ist nun, daß die Chondroitinschwefelsäure Eiweiß aus seinen Lösungen fällt; und die Auffassung liegt nahe, daß das Amyloid ein Fällungskomplex von Eiweiß und dieser Säure ist, und daß die Säure die Eiweißfällung ursächlich bedingt. Diese Auffassung kam ins Wanken, als Hanssen[1]) in mechanisch aus Sagomilz isoliertem Amyloid keine Chondroitinschwefelsäure nachweisen konnte. Außer Zweifel ist aber, daß amyloid degenerierte Organe reich an Chondroitinschwefelsäure sind. Da außerdem die lokalen Amyloidbildungen streng an die Gewebe gebunden sind, in denen auch normal Chondroitinschwefelsäure vorhanden ist, so kann eine Beziehung dieses Körpers zur Amyloidose als völlig sicher gelten. Ob die Säure selbst in allen Fällen in den Niederschlag eintritt, muß nach den Untersuchungen von Hanssen bezweifelt werden. Diese Untersuchungen aber scheinen die Bedeutung der Chondroitinschwefelsäure nicht einzuschränken, sondern zu erweitern, indem das mit dem Amyloid gleichzeitige Auftreten von Hyalin nunmehr auf die gleiche chemische Ursache zurückgeführt werden könnte. Im Experiment ist es allerdings noch nicht gelungen, durch Zuführung von chondroitinschwefelsauren Salzen Amyloid zu erzeugen. Aber es ist sehr wohl möglich, daß zu dem Auftreten dieses Produktes mehrere Bedingungen notwendig sind, so vor allem ein geeigneter Eiweißkörper. Neuberg glaubte gefunden zu haben, daß das Eiweiß im Amyloid reich an basischen Komplexen sei, also den Histonen nahestehe. Mayeda[2]) konnte das nicht bestätigen, so daß wir über die Natur des im Amyloid gefällten Eiweißkörpers nichts Sicheres aussagen können. Über die Ursache der Vermehrung der Chondroitinschwefelsäure bei den Krankheiten und den Kranken, bei denen wir eine allgemeine Amyloidose finden, wissen wir noch gar nichts.

Oxalsäurebildung und -Ausscheidung[3]).

Als Endprodukt oxydativer Vorgänge in der Retorte sowohl wie in Lebewesen entsteht Oxalsäure, die sich auch gegenüber energischen Oxydationsmitteln durch große Beständigkeit auszeichnet. Im tierischen Organismus ist die Oxalsäure, wie aus den Untersuchungen von Schmiedeberg, Gaglio[4]), Pohl[5]) und Faust[6]) hervorgeht, unangreifbar. Diese Eigenschaft teilt die Oxalsäure im Körper mit Stoffen, die außerhalb des Körpers sich durch hervorragend leichte Oxydierbarkeit auszeichnen, so mit dem Phosphor und dem Kohlenmonoxyd. Die Ursache für die im Stoffwechsel gleiche Unangreifbar-

---

[1]) Biochem. Zeitschr. 13. 185. 1908.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 58. 475. 1909.
[3]) Vgl. L. Lichtwitz, Oxalurie in Kraus-Brugsch Spez. Pathol. u. Therapie neuerer Krankheiten I, 1. 239. Berlin-Wien 1914.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 22. 233. 1887.
[5]) Ebenda, 37. 413. 1896; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 8. 308. 1910.
[6]) Ebenda, 44. 207. 1900.

keit von Körpern, die sich sonst gegenüber der Oxydation so verschieden verhalten, sehen wir, wie zuerst Schmiedeberg ausgesprochen und in neuerer Zeit Wieland[1]) gezeigt hat, in dem gänzlichen Mangel an Wasserstoffatomen. Aus den Untersuchungen von Wieland geht hervor, daß die biologische Oxydierung in Wirklichkeit eine Dehydrierung, eine Fortnahme von Wasserstoffatomen, ist, die an Sauerstoff gebunden werden. Alle Stoffe, die keine Wasserstoffatome haben, sind daher im Organismus unverbrennlich. Zu diesen Stoffen gehört die Oxalsäure, da ihre C-Atome keine H-Atome tragen.

Oxalsäure entsteht aus sehr verschiedenen Substanzen und auch in der belebten Natur kann das Ausgangsmaterial der Oxalsäure ein sehr verschiedenes sein. So sind Mikroorganismen (z. B. der Aspergillus niger) imstande, aus Zucker Oxalsäure zu bilden. Der Mensch scheidet im Harn ständig kleine Mengen Oxalsäure aus (15 bis 20 mg pro die), die man schon sehr früh an den typischen Krystallen des Calciumoxalats erkannt hat. Die Oxalsäure des Harns stammt sicher zu einem Teil aus der Nahrung und insbesondere aus der pflanzlichen Nahrung, in der sie als Kalksalz und als saures Kaliumsalz weit verbreitet ist. Die Resorption der Oxalate hängt von ihrer Löslichkeit ab. Die des schwer löslichen Kalksalzes wird erhöht durch saure Reaktion, so daß die Resorption von der Acidität des Magensaftes begünstigt wird. Aber auch bei Hunger erscheinen im Harn ständig kleine Mengen von Oxalsäure, die also dem endogenen Stoffwechsel entstammen (Lüthje[2])). Über die Muttersubstanz der endogenen Oxalsäure hat lange Zeit Uneinigkeit geherrscht. Die Erfahrung, daß bei Pflanzen und bei Mikroorganismen die Oxalsäure ein Produkt des Zuckers ist, hat dazu geführt, auch beim Tier und beim Menschen die Kohlehydrate als die Muttersubstanz der Oxalsäure anzusprechen. Es herrscht jetzt darüber Einstimmigkeit, daß ein solcher Zusammenhang nicht besteht und daß auch die Fette und die Nucleoproteïde keine Oxalsäurebildner sind. Die Oxalsäureausscheidung hat auch keine Beziehung zum Eiweißstoffwechsel im allgemeinen (Lommel[3])), erfährt aber eine deutliche Steigerung durch Zuführung von Leim und leimbildendem Gewebe. Da der Leim zu 16—19% aus Glykokoll besteht, so lag die Vermutung nahe, daß das Glykokoll in Oxalsäure umgewandelt wird. Klemperer und Tritschler[4]) haben einen solchen chemischen Zusammenhang behauptet, aber spätere Untersucher[5]) konnten eine Steigerung der Oxalsäureausscheidung nach Eingabe von Glykokoll nie beobachten. Kühne[6]) hat die Vermutung ausgesprochen, daß Kreatin in Oxalsäure übergeht und Klemperer und Tritschler haben in ihren Untersuchungen diese Vermutung bestätigt gefunden. Ihre Angabe steht aber im Wider-

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **45**. 484. 679. 2615. 2606. 1913; **46**. 2085. 3327. 1913.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. **35**. 271. 1898; **39**. 400. 1900.

[3]) Arch. f. klin. Med. **63**. 599. 1899.

[4]) Zeitschr. f. klin. Med. **44**. 377. 1902

[5]) Satta u. Gasteldi, Arch. p. l. science méd. 1908, Nr. 3 u. 4; L. Lichtwitz u. W. Thörner, Berl. klin. W. 1913, Nr. 19.

[6]) Lehrb. d. physiol. Chemie. Leipzig 1868. S. 511.

spruch mit den Ergebnissen von Meißner [1]) und Voit [2]), die Kreatin, das sie einem Tier eingaben, vollständig im Harn wiederfanden. Wir wissen heute noch nicht, welcher Quelle die endogene Oxalsäure entstammt. Wir wissen nur, daß die Muttersubstanz im Leim enthalten ist und dürfen aus den relativ kleinen Vermehrungen, die die Oxalsäureausscheidung auch nach Verfütterung großer Leimmengen erfährt, schließen, daß die Oxalsäurebildung nur eine Nebenreaktion ist. Es müßte denn sein, daß die Niere nicht der einzige Ort der Ausscheidung ist. In der Tat hat Salkowski [3]) in Rindergalle Oxalsäure gefunden, und zwar im Mittel 21 mg im Liter. In menschlichen Gallen haben wir [4]) wiederholt sehr geringe Mengen von Oxalsäure nachweisen können. Die Mengen sind so gering, daß es zu einem Ausfallen von oxalsaurem Kalk in der Galle nicht kommt und es uns nicht gelungen ist, dieses sehr unlösliche Salz in Gallensteinen nachzuweisen. Wenn also auch die Leber eine Ausscheidungsstätte der Oxalsäure ist, so ist doch sicher die Quantität so gering, daß die Auffassung der Oxalsäurebildung als einer Nebenreaktion dadurch nicht umgestoßen wird.

Trotz der geringen Mengen, in denen die Oxalsäure im Harn enthalten ist, hat diese Substanz ein erhebliches klinisches Interesse gewonnen. Sehr häufig kommt es zu einem Sediment von Calciumoxalat, das man früher für die Folge einer Vermehrung der Oxalsäureausscheidung ansah. Wir werden später erfahren (s. S. 307), daß diese Auffassung nicht richtig ist und daß für die Bildung des Oxalsäuresediments, die „Oxalurie", ganz andere Bedingungen notwendig sind. Da aber die Krystalle von Calciumoxalat lokale Beschwerden machen, da dieser Körper Harnsteine bilden hilft, und da zudem diese Sedimente häufig bei Stoffwechselkrankheiten, insbesondere bei Gicht, gefunden werden, so hat der Arzt an der Oxalsäure ein größeres Interesse. Eine Vermehrung der endogenen Oxalsäureausscheidung ist allein beim Ikterus beobachtet worden [5]). Dieser Befund paßt zu den oben mitgeteilten Ergebnissen, nach denen Oxalsäure durch die Leber in die Galle ausgeschieden wird.

Bei den eigentlichen Stoffwechselkrankheiten, bei Fettsucht, Gicht, Diabetes besteht keine Vermehrung der endogenen Oxalsäureausscheidung. Auch bei den krankhaften Zuständen mit erhöhtem Purinstoffwechsel, bei der Leukämie, nach einer Pneumonie, sind die endogenen Oxalsäurewerte normal. Erhöhte Oxalsäureausscheidung hat man bei Typhus abdominalis und kavernöser Lungentuberkulose gefunden. Fürbringer [6]) hat einen Fall von Diabetes beschrieben, in dem, obwohl Zahlen nicht mitgeteilt sind, zweifellos eine enorme Vermehrung der Oxalsäure im Harn bestand. Auch Kausch [7]) hat bei einem Diabetiker

[1]) Zeitschr. f. ration. Med. 31. 283. 1868.
[2]) Zeitschr. f. Biologie. 4. 77. 1868.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 29. 437. 1900; Berl. klin. W. 1900. S. 434.
[4]) Eigene, nicht veröffentlichte Untersuchungen.
[5]) Mohr und Salomon, Arch. f. klin. Med. 70. 486. 1901; Lichtwitz und Thörner l. c.
[6]) Arch. f. klin. Med. 16. 499. 1875.
[7]) Zit. in Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898.

1200 mg Oxalsäure pro die beobachtet. In dem Falle von Fürbringer enthielt sogar das Sputum Krystalle von oxalsaurem Kalk, und es ist sehr bemerkenswert, daß der Kranke an einer Aspergillose der Lunge litt. Daß der Aspergillus niger aus Zucker Oxalsäure bildet, war damals wohl noch nicht bekannt. Nach unserem heutigen Wissen aber kann es gar nicht zweifelhaft sein, daß die große Ausfuhr von Oxalsäure durch Harn und Sputum in dem Falle Fürbringers durch den Pilz bedingt war, dem in dem Blutzucker des diabetischen Kranken reichlich Material zur Oxalsäurebildung zur Verfügung stand. Der Fall von Kausch, in dem keine Aspergillose vorhanden war, ist unaufgeklärt. Aber die Beobachtung von Fürbringer und ihre Deutung lehrt, daß eine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung durch parasitäre Prozesse möglich ist. Mayer[1]) und Autenrieth und Barth[2]) haben für die Vermehrung der Oxalsäure in Fällen von kavernöser Lungentuberkulose die gleiche Erklärung gegeben.

Siebentes Kapitel.

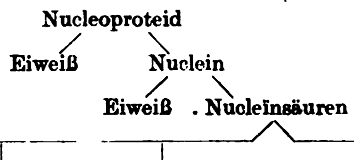
Die Nucleoproteïde.

Die Nucleoproteïde[3]) sind zusammengesetzte Eiweißkörper, die die wesentlichen Bestandteile aller Zellkerne bilden und von Miescher zuerst in den Kernen von Eiterzellen gefunden wurden. Bei der überragenden Bedeutung, die den Zellkernen für alle Lebenserscheinungen zukommt, muß der Auf- und Abbau dieser Eiweißkörper von dem allergrößten Interesse für die Vorgänge im gesunden und kranken Körper sein, und es trifft sich sehr glücklich, daß die eigenartige Zusammensetzung der Nucleoproteïde uns einen tiefen Einblick in diese Verhältnisse gestattet.

Zusammensetzung der Nucleoproteïde und die Bausteine der Nucleïnsäuren.

Die Nucleoproteïde spalten bei der Verdauung mit Pepsinsalzsäure Eiweiß ab; es bleibt ein unlöslicher Rückstand, das Nucleïn, das bei der peptischen Verdauung, vollständig aber durch die Hydrolyse mit Alkalien, in Eiweiß und Nucleïnsäuren zerlegt wird. Die Eiweißkörper, die mit den Nucleïnsäuren zu Nucleoproteïd verbunden sind, sind vom Typus der Protamine und Histone, also vorwiegend aus Diaminosäuren zusammengesetzt. Durch mehrstündiges Kochen mit 2—5%iger Schwefelsäure zerfallen die Nucleïnsäuren in ihre Bausteine, in Phosphorsäure, Zucker, Purinbasen und Pyrimidinbasen. Der Abbau der Nucleoproteïde verläuft also nach folgendem Schema:

[1]) Arch. f. klin. Med. 90. 425. 1907.
[2]) Zeitschr. f. physial. Chem. 35. 376. 1902.
[3]) Literatur bei A. Schittenhelm u. K. Brahm, Handb. d. Biochem. I. 603. 1909; W. Wiechowski in Neubauer-Hupperts Analyse des Harns. 11. Aufl. II. 904 u. 1082. 1913. — Brugsch u. Schittenhelm, Der Nucleïnstoffwechsel und seine Störungen. Jena 1910.



Phosphorsäure Zucker Purinbasen Pyrimidinbasen

Die charakteristischen Bestandteile, an denen man eine Substanz als zu der Gruppe der Nucleoproteïde gehörig erkennt, sind die **Purinbasen**. Die Kenntnis der Chemie dieser Körper ist eine der vielen Großtaten **Emil Fischers**[1]).

Die Purinbasen sind Verbindungen einer Säure mit Harnstoff, die man Ureïde, und wenn sie, wie das Purin, zwei Moleküle Harnstoff enthalten, Diureïde nennt. Man kann aus Purin und besonders aus Harnsäure durch Oxydation zwei Ureïde gewinnen, die Parabansäure, eine Verbindung von Oxalsäure und Harnstoff,

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ COOH \end{array} + \begin{array}{l} H_2N \\ \\ H_2N \end{array}\!\!>CO \qquad \begin{array}{l} CO-NH \\ | \\ CO-NH \end{array}\!\!>CO + 2\,H_2O$$

Parabansäure = Oxalylharnstoff

und das Alloxan, eine Verbindung von Mesoxalsäure und Harnstoff

$$\begin{array}{c} NH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ NH_2 \end{array} + \begin{array}{c} COOH \\ | \\ CO \\ | \\ COOH \end{array} = \begin{array}{ccc} NH & - & CO \\ | & & | \\ CO & & CO \\ | & & | \\ NH & - & CO \end{array} + 2\,H_2O$$

Aus diesen beiden Reaktionen ergibt sich, daß das Purin die Ringe

$$\begin{array}{ccc} N & - & C \\ | & & | \\ C & & C \\ | & & | \\ N & - & C \end{array} \quad \text{und} \quad \begin{array}{l} C-N \\ | \\ C-N \end{array}\!\!>C$$

enthalten muß. Eine Kondensation dieser beiden Ringe ergibt das Gerüst des Purins,

$$\begin{array}{ccccc} N & - & C & & \\ | & & | & & \\ C & & C & - & N \\ | & & | & & \\ N & - & C & - & N \end{array}\!\!>C \qquad \begin{array}{ccccc} 1 & - & 6 & & \\ | & & | & & \\ 2 & & 5 & - & 7 \\ | & & | & & \\ 3 & - & 4 & - & 9 \end{array}\!\!>8$$

dessen Atome zur leichteren Orientierung mit Zahlen versehen werden.

Die Formel des Purins (das Wort ist gebildet aus purum uricum) ist folgende:

$$\begin{array}{ccccc} N & = & CH & & \\ | & & | & & \\ HC & & C & - & NH \\ \| & & \| & & \\ N & - & C & - & N \end{array}\!\!>CH$$

Zwei Derivate dieser Verbindung sind in den Nucleïnsäuren enthalten, das **Adenin** (6-Aminopurin) und das **Guanin** (2-Amino-6-oxypurin).

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 17. 329. 1884; 31. 2550. 1898; 30. 549, 556, 2249, 1897.

```
N = C·NH2              HN — CO
|   |                  |    |
HC  C — NH             NH2C C — NH
||  ||    >CH          ||   ||    >CH
N — C — N              N  — C — N
Adenin (C5H5N5)        Guanin (C5H5N5O)
(6-Aminopurin)         (2-Amino, 6-Oxypurin)
```

Durch Abspaltung der Amidogruppe entstehen aus diesen Amidopurinen die entsprechenden Oxypurine, das Hypoxanthin (6-Oxypurin) und das Xanthin (2.6-Oxypurin).

```
HN — CO                      HN — CO
|    |                       |    |
HC   C — NH                  OC   C — NH
||   ||    >CH               |    ||    >CH
N  — C — N                   HN — C — N
Hypoxanthin (6-Oxypurin)     Xanthin (2.6-Oxypurin)
```

Die zweite Gruppe der Bausteine des Nucleïnsäuremoleküls sind die von Kossel entdeckten Pyrimidinbasen.

```
     CH
    //  \              1 N = CH 6
  HC     N               |    |
  |      ||     oder   2 HC   CH 5
  HC     CH              ||   ||
    \\  /              3 N  — CH 4
      N
Pyrimidin (Metadiazin)
```

Die zweite Schreibweise zeigt, daß es sich um ein Ureïd, einen Teil des Purinmoleküls handelt. Emil Fischer hat die Synthese des Pyrimidins aus Harnstoff und Acrylsäure ($CH_2 = CH—COOH$) ausgeführt.

Kossel [1]) und seine Mitarbeiter haben folgende Derivate des Pyrimidins in Nucleïnsäuren gefunden:

```
   HN — CO                 HN = C — NH2              HN — CO
   |    |                  |    |                    |    |
1. OC   CH              2. OC   CH                3. OC   C — CH3
   |    ||                 |    ||                   |    ||
   HN — CH                 HN — CH                   HN — CH
   Uracil                  Cytosin                   Thymin
(2.6-Dioxypyrimidin    (2-Oxy-, 6-Aminopyrimidin)   (5-Methyluracil)
```

Von Kohlehydraten kommt in der eingehend untersuchten Thymonucleïnsäure sicher eine Hexose vor, die bisher allerdings noch nicht als solche, sondern als eine zweibasische Säure vom Typus der Zuckersäure ($COOH—(CHOH)_4—COOH$) isoliert worden ist (Epizuckersäure von Steudel) [2]). In andern Nucleïnsäuren, sicherlich in solchen pflanzlichen Ursprungs, kommen Pentosen vor. In dem Pankreasnucleoproteïd hat Hammarsten [3]) eine Pentose gefunden, die von Levene und Jacobs [4]) als d-Ribose erkannt wurde.

Der vierte wichtige Baustein der Nucleïnsäure ist die Orthophosphorsäure

---

[1]) Kossel u. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37. 177. 1902. — Kossel u. Neumann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 27. 2215. 1894.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. 538. 1907; 52. 62. 1907; 55. 407. 1908; 56. 212. 1908; Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 2. 585. 1910.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. 10. 1893.

[4]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42. 1198. 2102, 2474, 2703, 3247. 1909; 43. 3150. 1910. Vgl. J. v. Braun, Berl. Ber. 46. 3949. 1913.

$$OP\begin{cases}OH\\OH\\OH\end{cases}$$

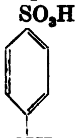
Steudel[1]) hat Nucleïnsäure hydrolytisch gespalten und vier Moleküle Hexose, vier Moleküle Phosphorsäure und je ein Molekül Guanin, Adenin, Thymin, Cytosin erhalten.

Die Frage, wie alle diese Bausteine untereinander gebunden sind, läßt sich an einem so großen Molekül sehr schwer erkennen. Einen Anhaltspunkt, mit welchem Atom das Puringerüst sich in den Bau einfügt, gibt das Verhalten der Diazoreaktion.

Die Diazoreaktion.

Die Diazoreaktion, die von P. Ehrlich in die Klinik eingeführt worden ist, beruht darauf, daß die Diazoniumkörper sehr leicht mit geeigneten Stoffen schön gefärbte Verbindungen bilden. In der Klinik verwendet man die Sulfanilsäure (p-Amidobenzolsulfosäure),

SO_3H



NH_2

die als salzsaures Salz mit Salzsäure im Überschuß im Diazoreagens I enthalten ist. Durch Reaktion mit salpetriger Säure, die als Natriumsalz das Diazoreagens II bildet, entsteht das Sulfanildiazoniumchlorid

$$C_6H_4\begin{cases}SO_3H\\NH_2\cdot HCl\end{cases} + HNO_2 = C_6H_4\begin{cases}SO_3H\\N=NCl\end{cases} + 2\,H_2O$$

Solche Diazoniumsalze reagieren mit vielen Körpern, so besonders auch mit der Amidogruppe primärer und sekundärer aromatischer Amine, und wie Wallace[2]) gezeigt hat, mit dem Imidazol

$$\begin{matrix}HC-NH\\ \|\quad\quad \\ HC-N\end{matrix}\!\!>CH,$$

das wir vom Histidin her kennen, und dessen Gerüst (vgl. Parabansäure) auch im Purinmolekül enthalten ist. Eiweißkörper geben die Diazoreaktion, sofern sie Tyrosin und Histidin enthalten[2]).

Auch die Purinbasen, deren Atom 7 nicht, wie im Coffeïn, durch eine Methylgruppe gesperrt ist, geben eine Diazoreaktion (Burian)[3]). Und da die Nucleïnsäure sich hierbei negativ verhält, so schließt Burian[3]), daß die Purinbasen mit dem Atom 7 in das große Molekül eingefügt sind. Nach Hans Fischer[4]) kuppelt auch das Atom 8, wobei dann eine Azoverbindung mit der Gruppe

$$-C-N=N-C-$$

entstehen würde.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 53. 16. 1907; 72. 305. 1911; Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 2. 580. 1910.

[2]) H. Pauly, Zeitschr. f. physiol. Chem. 94. 284. 1915.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37. 696. 1904; Zeitschr. f. physiol. Chem. 42. 1904. 51. 1907.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 60. 1909.

Diese Einzelheiten sind für uns von geringerer Bedeutung, aber eine willkommene Gelegenheit, die dem Mediziner mit der Mystik eines Zauberkunststückes umgebene Diazoreaktion abzuleiten, die noch genug des Geheimnisvollen behält, da die Körper, die sie im Harn veranlassen, noch nicht sämtlich definiert sind.

Der hauptsächliche Träger der Diazoreaktion im Harn ist das Urochromogen, das den Proteïnsäuren nahesteht. Daneben kommen noch freie und esterartig gebundene Phenole und Oxysäuren, ein Imidazolderivat und auch Tyrosin in Betracht. Gesteigerter Zerfall von Geweben ist eine der Bedingungen, die diese Reaktion veranlassen.

Chemie der Nucleïnsäuren.

In ausgezeichneten Untersuchungen haben Levene und Jacobs[1]) die Konstitution zweier einfacher zusammengesetzter Nucleïnsäuren, der Inosinsäure und der Guanylsäure ermittelt. Bei der Spaltung dieser Verbindungen, der sogenannten Nucleotide, die aus je einem Molekül Phosphorsäure, Pentose und Purinbase bestehen, gelang es Levene, einmal Phosphorsäure abzuspalten und eine glykosidartige Verbindung Pentose-Purinbase (ein Nucleosid) zu isolieren, das andere Mal aber die Purinbase abzutrennen, so daß eine Pentosephosphorsäure übrig blieb. Die Formel der Inosinsäure (Hypoxanthin-d-Ribose-Phosphorsäure) ist danach folgende:

```
H—N—C=O            H   H   H   H
   |  |             |   |   |   |                    /OH
H—C   C—N\          C — C — C — C —CH2 ——— O — P=O
   ||  ||  >C—H     |   |   |   |                    \OH
   N   C—N/         |   OH  OH  |
                    |_____O_____|

  Hypoxanthin            d-Ribose                Phosphorsäure
```

Die Pentose und die Purinbase bilden eine glucosidartige Verbindung, die unter Austritt von H_2O entstanden ist, dessen O aus der Aldehydgruppe des Zuckers stammt, dessen eines H von dem 7. (oder 8.) Atom des Purinringes herkommt, während das zweite durch eine innere Anhydrid-(Lacton-)bildung von dem Kohlehydrat geliefert wird. Die Pentose ist mit der Phosphorsäure verestert. Aus der Thymonucleïnsäure hat Levene eine Hexosephosphorsäure erhalten. Diese Verbindungen sind von der allergrößten biologischen Bedeutung. Harden und Young[2]), Lebedew[3]) und Euler[4]) haben die überraschende Entdeckung gemacht, daß die Hefe den Zucker vor der Vergärung in eine Triosephosphorsäure, aus der eine Hexosediphosphorsäure wird, überführt. Über die Mitwirkung der Phosphate an der Pflanzenatmung

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 41. 2703. 1908; 42. 335, 1198, 2469, 2474, 2703. 1902; 44. 746. 1911; Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 2. 605. 1910.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 40. 458. 1912; Proc. Roy. Soc. 82. 321. 1910.

[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 44. 2932. 1911; Biochem. Zeitschr. 36. 248. 1911.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 74. 15. 1911; 76. 468. 1911; 77. 494. 1912; Biochem. Zeitschr. 36. 401. 1911.

haben Kostytschew[1]), L. Iwanoff[2]), N. Iwanoff[3]), Zaleski und Reinhard[4]) sehr wichtige und interessante Untersuchungen angestellt. Es ist sehr wohl möglich, daß auch die Verbrennung des Zuckers im Muskel über einen Phosphorsäureester führt (Embden[5])). Wenn wir bedenken, daß die Glycerinphosphorsäure, mit der die Fettsäuren und das Cholin die Lecithine bilden, zu derselben Gruppe von Körpern gehören, so ergibt sich eine gemeinsame chemische Beziehung zwischen drei großen Klassen von biochemisch bedeutsamen Körpern, den Kohlehydraten, den Lipoiden und den Nucleoproteïden.

Die komplizierteren Nucleïnsäuren (Polynucleoitide) denkt sich Levene so zusammengesetzt, daß die Phosphorsäuren unter Wasseraustritt sich vereinigen

```
      OH                      OH
      |                       |
O = P — O — CH₂ —       O = P — O — CH₂ —
      |                       |
      O:H          =          O
     :OH:                     |
      |                 O = P — O — CH₂ —
O = P — O — CH₂ —             |
                              OH
```

Es entstehen dann Moleküle von der Größe $C_{43}H_{57}N_{15}O_{30}P_4$ (Steudel) oder $C_{40}H_{56}N_{14}O_{28}P_4$ (Schmiedeberg[6])).

Nach dem Schema von Steudel ist die Konstitution des nucleïnsauren Natriums folgende:

```
Na-Phosphorsäure — Hexose — Guanin
         |
Na-Phosphorsäure — Hexose — Adenin
         |
Na-Phosphorsäure — Hexose — Cytosin
         |
Na-Phosphorsäure — Hexose — Thymin.
```

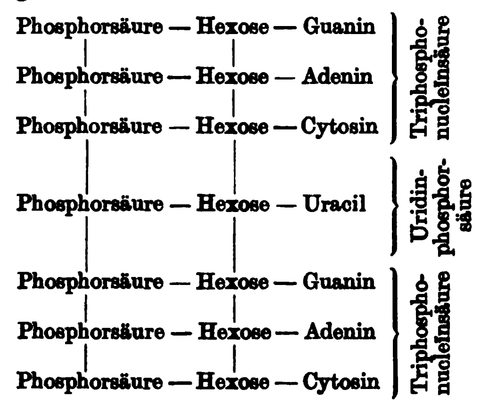
Durch die schönen Untersuchungen von Thannhauser[7]) ist es in neuester Zeit gelungen einen noch tieferen Einblick in die Konstitution dieser wichtigen Körper zu gewinnen. Thannhauser fand, daß unter dem Einfluß einer milden Hydrolyse aus der Hefenucleïnsäure nicht, wie bei der Leveucschen Formel zu erwarten wäre, 4 Mononucleotide entstehen, sondern nur 1 Mononucleotid, das der Uridinphosphorsäure, und ein größerer mit 6 Molekülen Brucin krystallisierender Komplex, die Triphosphonucleïnsäure. Obgleich also, wie an der Anlagerung der 6 Moleküle Brucin hervorgeht, alle Phosphorsäureanhydridbindungen durch die Hydrolyse aufgespalten werden, hält der Komplex der 3

[1]) Biochem. Zeitschr. 15. 185. 1908; Jahrb. f. wissensch. Bot. 50. 157. 1911.
[2]) Biochem. Zeitschr. 25. 171. 1910; 29. 347. 1910.
[3]) Bull. Acad. d. Scienc. de St. Pétersbourg 1910. 303.
[4]) Biochem. Zeitschr. 27. 450. 1910; 35. 228. 1911.
[5]) 30. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1913. 171; Zeitschr. f. physiol. Chem. 93. 1—124. 1914.
[6]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 57. 328. 1907.
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 91. 329. 1914; 100. 121. 1917.

Nucleotide noch zusammen, muß also noch eine andere Bindung der Nucleotide untereinander besitzen, die nach Thannhauser von Zucker zu Zucker geht. Für das Brucinsalz der Triphosphonucleïnsäure ergibt sich folgendes Schema:

2 Brucin — Phosphorsäure — Hexose — Guanin
|
2 Brucin — Phosphorsäure — Hexose — Adenin
|
2 Brucin — Phosphorsäure — Hexose — Cytosin

Die Hefenucleïnsäure besteht aus Uridinphosphorsäure und Triphosphonucleïnsäure in einem noch unbekannten Verhältnis. Nimmt man dieses mit Thannhauser als 1:2 an, so ergibt sich für die Hefenucleïnsäure folgendes Schema:



Physikalische Chemie der Nucleïnsäuren. Eiterreaktion im Harn.

Die Nucleïnsäuren sind in Wasser löslich, und zwar entsprechend der Größe ihres Moleküls (Molekulargewicht 1387) in kolloidaler Form. In kleinsten Mengen findet sich eine Nucleïnsäure im Harn (K. A. H. Mörner [1])). In wäßriger Lösung bildet die Nucleïnsäure zwei Modifikationen, von denen die eine (a) bei einem Gehalt von 5% gelatiniert, die andere (b) nicht (Kossel [2])). Die Umwandlung von a in b gelingt durch Kochen und durch Erhitzen der trockenen Substanz auf 105—110°, anscheinend ohne tiefergehende Zersetzung (Feulgen [3])). Die Bildung einer Gallerte aus nucleïnsaurem Alkali ist in Harnen, die Zellen (insbesondere Eiter) enthalten, leicht zu beobachten und gelegentlich auch diagnostisch wertvoll. Setzt man einem solchen Harn 10%ige Lauge zu, so werden die Zellen zerstört und aus den Nucleoproteïden die Nucleïnsäuren abgespalten. Nach kurzer Zeit gelatinieren die Salze, so daß der Harn zähe und starr wird, und Luftblasen, die man durch Schütteln erzeugt, mitten in der Flüssigkeitssäule stehen bleiben.

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. 6. 332. 1895.
[2]) Arch. f. Physiol. 1894. 195.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 91. 165. 1914.

Aufbau der Nucleïnsäuren im Tierkörper.

Der tierische Organismus ist imstande, die Nucleoproteïde und auch ihre spezifischen Bausteine, die Purin- und Pyrimidinbasen, selbst aufzubauen. Mit voller Deutlichkeit haben das zuerst die grundlegenden Untersuchungen Mieschers [1]) am Rheinlachs ergeben. Diese Tiere nehmen auf ihrer Reise aus dem Meer stromaufwärts in ihre Laichgebiete keine Nahrung auf und bilden während dieser Zeit di, Geschlechtsorgane, die nucleoproteïdreichsten Gewebe, aus, zu deren Aufbau die Seitenrumpfmuskulatur verwandt wird. Da der Nucleoproteïdgehalt der zum Umbau dienenden Muskelmassen viel kleiner ist, als zu dem Wachstum der Geschlechtsdrüsen erforderlich, so ist damit der Beweis einer endogenen Neubildung der Kernsubstanzen erbracht. Im Ei der Seidenraupe [2]) und des Hühnchens [3]) entstehen während der Embryonenbildung Purinbasen. Auch der purinfrei ernährte menschliche Säugling baut diese Körper durch Synthese auf [4]), deren feinerer Chemismus uns noch unbekannt ist (vgl. unten synthetische Entstehung der Harnsäure).

Abbau der Nucleoproteïde im Magendarm. Fermente des Nucleïnstoffwechsels. Purinbasen, Harnsäure, Allantoin, Uricolyse.

Bei dem Abbau der Nucleoproteïde im Körper müssen wir zwei Gruppen unterscheiden, von denen die eine, die exogene, nach der Aufnahme per os im Magen und Darm verändert wird, während die zweite, die endogene, den Abbau der körpereigenen Kernstoffe betrifft. Diese Scheidung in exogen und endogen wird uns durch die gesamte Betrachtung des Purinstoffwechsels begleiten.

Im Magen werden die Nucleoproteïde in Eiweiß und Nucleïn zerlegt und auch Nucleïnsäuren in Freiheit gesetzt [5]). Unter dem Einfluß des Trypsins werden im Darm Nucleïnsäuren abgespalten [6]). Levene und Medigreceanu [7]) verdauten Thymus- und Hefenucleïnsäure mit Ileumsaft von Hunden und fanden Abnahme der optischen Aktivität (Rechtsdrehung) und freie Phosphorsäure, aber weder freie Basen noch Nucleoside. Bei der Verdauung von Guanylsäure erhielten sie Guanosinkrystalle. Auch Schittenhelm, London und Wiener [8]) haben unter ähnlichen Bedingungen Nucleoside gefunden. Eine weitere, für die Resorption wichtige Veränderung erfahren die Nucleïnsäuren durch

[1]) Die histochemischen und physiologischen Arbeiten. Leipzig 1897. Stat. u. biol. Beitr. zur Kenntnis vom Leben des Rheinlachses 1880.

[2]) Tichomiroff Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. 518. 1885.

[3]) Kossel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. 248. 1886.

[4]) Burian u. Schur, Zeitschr. f. physiol. Chem. 23. 55. 1897. Mendel u. Leavenworth, Amer. Journ. of Physiol. 21. 77. 1907.

[5]) F. Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchung 4. 486. 1871; Popoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. 532. 1893; Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 42. 282. 1901; Abderhalden u. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 47. 452. 1906.

[6]) Popoff, l. c.; Umber l. c.; Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38. 84. 1903.

[7]) Journ. of Biol. Chem. 9. 375. 1911.

[8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 70. 10. 1910; 72. 459. 1911; 77. 86. 1912.

Trypsin dahin, daß sie leichter wasserlöslich werden und nicht mehr gelatinieren[1]). Thannhauser[2]) hat Hefenucleïnsäure mit Duodenalsaft vom Menschen verdaut, weder Nucleoside noch freie Basen gefunden, aber Phosphorsäure und einen Nucleïnsäurekomplex, der nur um eine Zuckerphosphorsäuregruppe kleiner war als die Ausgangssubstanz. Diese uns bereits bekannte Triphosphonucleïnsäure ist leicht wasserlöslich und dialysierbar. Eine solche für die Aufnahme im Darm sehr wesentliche Verflüssigung ist also durch Fermente auch ohne tiefgehende Spaltung zu erzielen. In dieser, von Thannhauser chemisch definierten Verflüssigung liegt wohl auch der Schlüssel zu der Beobachtung von de la Blanchardière[3]), daß bei der fermentativen Aufarbeitung von Nucleïnsäuren verflüssigende und zersetzende Wirkungen nicht immer parallel gehen. Durch Erepsin[4]) soll das Auftreten von freier Phosphorsäure und freien Basen bewirkt werden.

Das Verhalten der Zellkernverdauung (bezw. Verflüssigung) ist von sehr erheblicher praktischer Bedeutung. Ad. Schmidt[5]) hat beobachtet, daß bei Pankreaserkrankungen Zellkerne in großer Menge im Stuhl zu finden sind und seine „Kernprobe" als ein Hilfsmittel zur Diagnose von Pankreaserkrankungen empfohlen. In Übereinstimmung damit fand Schittenhelm[6]) in den Faeces eines Pankreaskranken Purinbasen in abnormen Mengen (etwa 0,5 g pro die). Ob die Kernprobe aber eindeutig auf einen Schaden des Pankreas hinweist, ist umstritten, da der Darmsaft allein nach einer normalen Magenverdauung die durch Pepsinsalzsäure ihrer Eiweißhülle entkleideten Kerne vielleicht weiterzerlegt. Bei ungenügender Magenverdauung und Fehlen des Trypsins aber werden die Kerne unverdaut mit dem Kot abgehen, weil das Erepsin nur Peptone, nicht unveränderte Eiweißkörper anzugreifen vermag.

Wieweit die Spaltung in der Darmwand verläuft, und ob, wie beim Eiweißstoffwechsel angenommen wird, eine völlige Zertrümmerung des Moleküls und eine Synthese zu körpereigenen Kernstoffen eintritt, wissen wir nicht. Interessant ist, daß Nucleïnsäure bei sonst N-freier, aber calorisch ausreichender Nahrung als N-Quelle dienen kann und zu 60—80% verwertet wird (G. A. Brossa[7])). Dieser weitgehende Abbau wird durch Organfermente bewirkt, von denen drei Gruppen zu unterscheiden sind[8]).

Die erste Gruppe umfaßt die Nucleasen (Iwanoff[9])), von denen man sich lange eine zu einfache Vorstellung gemacht hat. Levene und Medigreceanu[10]) haben gezeigt, daß die Aufspaltung der Nucleïnsäure in ihre Bausteine durch eine Kette von Fermenten bewirkt wird, die als

---

[1]) Brugsch u. Schittenhelm, Der Nucleïnstoffwechsel. S. 19. Jena 1910.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 91. 325. 1914.
[3]) Ebenda 87. 291. 1913.
[4]) Nakayama, Zeitschr. f. physiol. Chem. 41. 348. 1904.
[5]) Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 811.
[6]) Arch. f. klin. Med. 81. 423. 1904.
[7]) Arch. f. Physiol. 191. 1912.
[8]) Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 42. 251. 1904; 43. 229. 1904; 45. 121, 161. 1905; Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 2. 420. 1910.
[9]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. 31. 1903.
[10]) Journ. of Biol. Chem. 9. 389. 1911; 12. 377.

Zwischenkörper Nucleotide (Typus: Inosinsäure) und Kohlehydratbasenkomplexe liefern. Nucleasen finden sich in allen Organen, wie zu erwarten ist, da die Kerne aller Zellen einem ständigen Abbau- und Neuaufbau unterliegen. Die Purinbasen, die, wie wir gesehen haben, stets Aminopurine sind, werden nach oder vielleicht auch schon vor ihrer Abspaltung von der zweiten Fermentgruppe, den Purindesamidasen, angegriffen, die eine oxydative Desaminierung herbeiführen, wie wir sie bereits bei der fermentativen Umwandlung von α-Aminosäuren in α-Ketosäuren kennen gelernt haben [1]). Es entsteht aus

Guanin $C_5H_5N_5O$	$\longrightarrow$	Xanthin $C_5H_4N_4O_2$
aus Adenin $C_5H_5N_5$	$\longrightarrow$	Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$

Diese Oxypurine werden durch ein drittes Ferment, eine Oxydase [2]), weiter verwandelt zu dem Trioxypurin, der **Harnsäure.**

```
(C5H4N4O3)   HN — CO
              |    |
             OC    C — NH
              |    ||    >CO
         H — N     C — NH
```

Auch die Harnsäure stellt nicht für alle Tierarten das Endprodukt des Purin-Stoffwechsels dar. Ob sie es für den Menschen ist, war lange der Gegenstand vieler Untersuchungen und Meinungsverschiedenheiten. Sicher ist, daß Organextrakte und Blut des Menschen Harnsäure nicht zerstören. Bei Säugern ist uricolytisches Ferment [3]) weit verbreitet. Hund, Schwein und Kaninchen verwandeln mit Hilfe dieses Fermentes die Harnsäure in Allantoin.

```
H2N
 |
OC    CO — NH
 |     |     >CO
HN — CH — NH
```

Das Allantoin, das Diureïd der Glyoxylsäure (CHO—COOH), entsteht im Reagenzglas bei der Oxydation von Harnsäure mit Permanganat. Es ist in der Allantoisflüssigkeit enthalten und in ganz geringen Mengen auch im menschlichen Harn. Wie die Untersuchungen von Wiechowski [4]),

---

[1]) W. Jones u. Mitarbeiter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**. 343. 1904; **44**. 1. 1905; **48**. 110. 1906; A. Schittenhelm, Ebenda **46**. 354. 1905; **63**. 222. 1909; Schittenhelm u. Schmid, Ebenda **50**. 30. 1906; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **4**. 432. 1907.

[2]) Horbaczewski, Monatsh. f. Chem. **10**. 624. 1889; **12**. 221. 1891; W. Spitzer, Pflüg. Arch. **67**. 615. 1897; Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **57**. 21. 1908.

[3]) Brunton, Zentralbl. f. Physiol. **19**. 9. 1905; A. Wiener, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **42**. 373. 1899; Ergebn. d. Physiol. **1**. 555. 1902; Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**. 161. 1905.

[4]) Hofmeisters Beitr. **9**. 295. 1907; Biochem. Zeitschr. **19**. 368. 1909; **25**. 433. 1910.

dem wir auch eine Methode der quantitativen Allantoinbestimmung verdanken, ergeben haben, stammt das Allantoin des menschlichen Harns aus der Nahrung. Menschen und anthropoide Affen unterscheiden sich in ihrem Purinstoffwechsel von den übrigen Säugern dadurch, daß sie kein Allantoin bilden, sondern die Harnsäure selbst ausscheiden (Wiechowski). Nur die Ratte scheint eine Ausnahmestellung einzunehmen. Aus der sicheren Beobachtung, daß der Mensch von verfütterten oder injizierten Purinen nur einen Teil als Purin, den Rest aber als Harnstoff ausscheidet, haben besonders Brugsch und Schittenhelm [1]) auf ein uricolytisches Ferment geschlossen. Zweifellos liegt aber darin ein Widerspruch, daß der Hund mit seinem nachweisbaren uricolytischen Ferment aus Harnsäure das dieser noch nahestehende Allantoin bildet, während der Mensch, in dessen Organen ein Harnsäurezerstörungsvermögen nicht zu finden ist, die Aufspaltung des Moleküls völlig, bis zum Harnstoff, bewirken soll. Da Wiechowski [2]) von subkutan injizierter Harnsäure 61—82%, Umber [3]) von intravenös beigebrachter fast 100% im Harn wiedergefunden hat, so kann kein Zweifel mehr bestehen, daß es eine Uricolyse beim Menschen nicht gibt. Die Befunde, die zu der irrtümlichen entgegengesetzten Ansicht geführt haben, verlangen eine andere Deutung. Es muß außer dem desaminativ-oxydativen Purinabbau, dessen Endprodukt die Harnsäure ist, noch einen zweiten, quantitativ fast ebenso umfangreichen geben, der zu einer Spaltung der Purinbasen führt, wobei Harnstoff entsteht, also einen Prozeß, der dem der Purinsynthese entgegengerichtet ist. Die Fermente dieses reversiblen Vorganges sind unbekannt. Wir werden später sehen, daß diese beiden Folgerungen aus mühevoller Arbeit vieler Autoren — keine Uricolyse beim Menschen, zwei Wege des Purinbasenabbaues — klinisch sehr bedeutungsvoll sind.

Harnsäurebildung im Tierkörper.

Einen Zusammenhang von Purinbasen und Harnsäure mit dem Nucleinstoffwechsel hatte man schon lange angenommen, bis Horbaczewski [4]) (1890) ein Experiment anstellte, das die raschere Entwicklung unserer Kenntnisse in diesem Gebiet einleitete. Horbaczewski fand, daß beim Digerieren von Milz mit arteriellem Blut unter Sauerstoffdurchleitung Harnsäure entstand, und zwar 2,5 mg aus 1 g Milzpulpa. Er schloß daraus, daß die Harnsäure aus den Zellkernen stammt, und fand bei Verfütterung von Nucleoproteïd aus Milz eine Zunahme der Harnsäureausscheidung, die er aber lediglich für eine Folge der Verdauungsleukozytose hielt. Diese Lehre Horbaczewskis, daß die Leukozyten die einzige Quelle der Harnsäure seien, wurde durch klinische Beobachtungen scheinbar gestützt, so durch die beträchtliche Erhöhung der Harnsäureausscheidung, die in vielen Fällen von myeloi-

[1]) Der Nucleïnstoffwechsel; Frank u. Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. 63. 243. 1909.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 60. 185. 1909. Soetbeer u. Ibrahim, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35. 1. 1902.
[3]) Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1910. S. 436.
[4]) l. c.

scher Leukämie oder bei der Lösung der kruppösen Pneumonie gefunden wird. Daß diese Schlußfolgerung eine verfehlte war, unterliegt heute keinem Zweifel mehr. Die Harnsäureausscheidung kann bei myeloischer Leukämie normal sein, und ist es in der Regel bei der lymphatischen. Aber auch ohne Leukozytose finden wir eine erhebliche Vermehrung der aus den Nucleoproteïden des Körpers gebildeten (endogenen) Harnsäure, so mitunter bei dem chronisch-acholurischen Ikterus mit Splenomegalie, bei vermehrtem Zellzerfall überhaupt (Fieber, Phosphorvergiftung, nach Röntgenbestrahlung, Erhöhung der Drüsentätigkeit durch Pilocarpin, ungewohnte Muskelarbeit).

Besonders bemerkenswert ist der Einfluß der Verdauungsarbeit auf die Purinausscheidung. Nach Mareš[1]) und Smetanki[2]) wird durch jede Nahrung, besonders durch purinfreie Eiweißnahrung, eine ganz erhebliche Vermehrung der Harnsäurebildung im Vergleich zum Hunger herbeigeführt. Es handelt sich dabei nicht um die Folge eines Puringehalts der Verdauungssäfte, wie Mareš ursprünglich annahm, sondern um einen gesteigerten Stoffwechsel in den Verdauungsdrüsen. Da Sivén[3]) den Einfluß der Verdauungsarbeit auf die Harnsäureausscheidung nicht finden konnte, die Frage aber für die Beurteilung der Höhe des endogenen Purinwertes sehr wichtig ist, so haben wir uns bemüht, selbst einen Einblick in diese Verhältnisse zu tun.

Es wurde die endogene Purinausscheidung[4]) in zwei Perioden calorisch etwa gleicher, purinfreier, aber im Eiweißgehalt sehr verschiedener Kost gemessen.

I. Versuch an einem gesunden Mann.

Kost	Datum	Harnmenge	N g	Harnsäure g	Purinbasen mg
eiweißarm	16. III. 1913	640	10,49	0,426	18,82
„	17. III.	670	11,21	0,372	13,15
eiweißreich	18. III.	1245	19,85	0,515	13,79
„	19. III.	1755	27,65	0,495	13,90
„	20. III.	1260	25,90	0,509	10,59

II. Versuch an einem Gichtkranken.

Kost	Datum	Harnmenge	N g	Harnsäure g	Purinbasen mg
eiweißarm	10. II. 1914	1138	7,10	0,1745	10,4
„	11. II.	1270	9,35	0,2695	13,1
„	12. II.	1330	10,30	0,2885	12,1
„	14. II.	1265	8,54	0,239	11,7
eiweißreich	16. II.	1245	12,76	0,347	11,4
„	17. II.	1457	15,20	0,357	6,1
„	18. II.	1656	15,00	0,334	10,1
„	19. II.	1670	13,10	0,343	11,4

[1]) Pflüg. Arch. 134. 59. 1910.
[2]) Pflüg. Arch. 138. 217. 1911.
[3]) Skand. Arch. f. Physiol. 11. 123. 1900; Pflüg. Arch. 146. 499. 1912.
[4]) Selbstversuch des Herrn Dr. Levy.

Die Versuche, deren Ausfall mit den inzwischen mitgeteilten Ergebnissen anderer Untersucher übereinstimmt, sprechen für die Auffassung von Mareš, daß Eiweißnahrung die Harnsäurebildung erhöht. Wenn man aber weiß, wie schwer es ist, so große Mengen purinfreien Eiweißes zu sich zu nehmen, wie es in diesem Selbstversuch geschehen ist, und wenn man sieht, wie relativ klein der Anstieg der Purinausscheidung ist, so werden wir eine wesentliche klinische Bedeutung diesen Verhältnissen zunächst nicht zuerkennen. Vielleicht ist es aber möglich, mit einer solchen Versuchsanordnung eine Störung der Pankreasfunktion, dessen Nucleoproteïdstoffwechsel bei der Eiweißverdauung wohl eine beherrschende Rolle spielt, zu erkennen.

Die Harnsäure ist das Produkt des Stoffwechsels aller Zellkerne des Organismus; die Höhe des Purins bei ungestörter Ausscheidung mithin der Ausdruck der Intensität dieser Umsetzungen. Dieser endogene Purinwert ist eine individuelle Größe; seine Bedeutung ist an die Voraussetzung geknüpft, daß es bei purinfreier Nahrung keine andere Harnsäurequelle, also keine Harnsäuresynthese neben der oxydativ gebildeten Harnsäure gibt. Bei den Vögeln und Reptilien ist die Harnsäure das hauptsächliche Endprodukt des N-Stoffwechsels. Sie bildet sich aus Ammoniak und Milchsäure (Minkowski[1]). Auch Glycerin und andere Säuren der aliphatischen Reihe mit drei C-Atomen können nach Wiener[2]) unter Anlagerung von zwei Molekülen Harnstoff in Harnsäure übergehen.

Folgende Körper haben sich als Harnsäurebildner erwiesen:

CH_3	COOH	COOH	COOH	HN — C = O
C(H)(OH)	C(H)(OH)	CH_2	C = O	O = C C(H)(OH)
COOH	COOH	COOH	COOH	H — N — C = O
Milchsäure	Tartronsäure	Malonsäure	Mesoxalsäure	Dialursäure = Ureïd der Tartronsäure

Nach Wiener kommt eine solche Harnsäuresynthese auch beim Säugetier vor. Burian[3]) hat aber gezeigt, daß Tartronsäure und Dialursäure bei Abwesenheit von Purinbasen zwar keine merkliche Harnsäurevermehrung bedingen, jedoch die fermentative Umwandlung der Purinbasen zu Harnsäure beschleunigen. Friedmann und Mandel[4]) haben bei der Durchblutung der Leber mit normalem Blute eine reichliche Neubildung von Harnsäure beobachtet, durch die vielleicht die Befunde von Wiener zu erklären sind. Neuere Angaben von Ascoli und Izar[5]), daß Hundeleber bei Anwesenheit von Sauerstoff Harnsäure zerstört und bei O_2-Abschluß und CO_2-Durchleitung aus den Spaltstücken Harnsäure wieder aufbaut, haben einer Nachprüfung (Schittenhelm[6]),

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31. 214. 1893.
[2]) Hofmeisters Beitr. 2. 42. 1912.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 43. 497. 1905.
[4]) Schmiedeberg-Festschrift (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.) 199. 1908.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 62. 354. 1909; 65. 78. 1910; 73. 317. 1911.
[6]) Handb. d. Biochem. 4. 505. 1911.

Wiechowski[1]), Fasiani[2])) nicht standgehalten. Eine Harnsäuresynthese beim Säugetier ist also nicht bewiesen; ihre Existenz ist äußerst unwahrscheinlich. Daraus ist zu folgern, daß der Aufbau des Purinmoleküls im Organismus nicht über die Harnsäure geht, sondern jenen andern noch unbekannten Weg, dessen Umkehrung, wie wir sahen, auch beim Abbau der Purinbasen wichtig ist.

Die endogene Quote des Harnpurins, die beim Erwachsenen 0,1 bis 0,2 g Stickstoff (0,3—0,6 g Harnsäure) entspricht, ist also eindeutig definiert.

Das exogene Purin, das aus den Kernsubstanzen der Nahrung stammt, ist in seiner Menge von der Art der Nahrungsmittel abhängig. Noch einmal sei hervorgehoben, daß die Purine der Nahrung nicht quantitativ in Harnsäure übergehen, sondern nur zu einem auch individuellen Verschiedenheiten unterworfenen Teil. An dem Übergang selbst kann man nicht zweifeln, muß aber mit Abl[3]), mehr als bisher den Anteil der Verdauungsdrüsenarbeit an der Harnsäurebildung bei purinfreier und purinhaltiger Nahrung hervorheben. Wir können nicht so weit gehen wie Abl, der den Übergang von exogenem Purin in Harnsäure bestreitet und die Steigerung der Harnsäureausscheidung einzig und allein auf eine Blutfülle im Pfortadergebiet, auf eine „sympathikotrope" Wirkung der Nucleoproteïde und ihrer Spaltstücke zurückführt. Minkowski[4]) und nach ihm viele andere haben den Übergang von Hypoxanthin in Harnsäure mit Sicherheit festgestellt. Wenn man an die Wirkung purinfreier Proteinnahrung auf die Harnsäureausscheidung und an den lange vergessenen von Hopkins und Hope[5]) angestellten, von Goeppert[6]) bestätigten Versuch denkt, nach dem purinfreier Thymusextrakt auch bei purinfreier Nahrung eine erhebliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung herbeiführt, so wird man zu der Auffassung kommen müssen, daß die exogene Harnsäure aus zwei Quellen stammt, aus der Nahrung selbst und aus der Wirkung der Nahrung und endogen gebildeter Stoffe auf die Organe.

Harnsäure, Purinbasen, Nucleoside im Blute.

Im Jahre 1848 hat als erster Garrod[7]) aus dem Blute eines Gichtkranken harnsaures Natrium in krystallinischer Form gewonnen. Mit besseren Methoden der Plasmaenteiweißung gelingt der Harnsäurenachweis auch im Blut gesunder Individuen (Baß[8]), Frank[9])). Die Purine werden der Niere vom Blut zugeführt. Das Blut muß also auch

---

[1]) In Neubauer Hupperts Analyse des Harns. 11. Aufl. 1913. S. 1903.
[2]) Arch. p. l. science méd. 35. Nr. 3. 1911.
[3]) 31. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 605. 1914.
[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41. 375. 1898.
[5]) Journ. of Physiol. 23. 291.
[6]) Jahrb. f. Kinderheilk. 51. 334.
[7]) Medicochirurg. Transactions. 25. 83. 1848; 37. 49. 1854; Die Natur und Behandlung der Gicht. Würzburg 1861.
[8]) Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 1863.
[9]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 68. 349. 1912; Steinitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 90. 108. 1914.

beim Gesunden Harnsäure und Purinbasen enthalten. Im Blute des Gichtkranken ist der Harnsäuregehalt über die Norm gesteigert.

Minkowski[1]) hat die Meinung vertreten, daß die Harnsäure im Blute an Nucleïnsäure gebunden sei. Die Beobachtungen, die zu dieser Meinung führten, bestanden darin, daß Harnsäure in Nucleïnsäure gelöst, nicht durch Säure oder durch Kupfer- oder Silbersalze fällbar ist. Wie wir noch später sehen werden, ist eine derartige, von den Verhältnissen in reinem Wasser verschiedene Löslichkeit eine Eigenschaft, die vielen Stoffen in kolloidalem Lösungszustand und auch der Nucleïnsäure zukommt. Wir dürfen in einem solchen Falle höchstens von einer physikalischen Bindung (Adsorption), am richtigsten von Kolloidschutz, aber nicht von einem einheitlichen chemischen Körper sprechen. Daß im Blute gerade die Nucleïnsäure mit der Harnsäure in dieser Weise reagiert, ist nicht wahrscheinlich und sicher nicht bewiesen.

Dohrn[2]) hat die Hypothese aufgestellt, daß die Harnsäure bei der Gicht im Blute als eine Harnsäure-Zucker-Phosphorsäureverbindung (also als ein Nucleotid) enthalten sei. Minkowski[3]) identifizierte diese Hypothese mit seiner früheren. Diese Vorstellung macht dem chemischen Denken keine Schwierigkeiten. Es müßte zur Bildung einer solchen Verbindung eine Änderung in der Reihenfolge der Wirkung der Purinfermente stattgefunden haben, so daß die Desamidase und Xanthinoxydase vor der Beendigung der Nucleasewirkung angegriffen haben. Im Reagenzglas hat Knopf[4]) etwas Entsprechendes bewerkstelligt, indem er durch salpetrige Säure Guanylsäure am Rinderpankreas (Bang[5])) zu Xanthylsäure oxydierte. Daß beim Menschen unter normalen oder pathologischen Verhältnissen eine solche Reaktion vor sich geht, ist aber bisher nicht erwiesen. Dagegen sind von Baß[6]) im Blute Purinbasen als ungespaltene Komplexe, vermutlich als Glucoside (Nucleoside) gefunden worden. Thannhauser[7]) hat solche Körper (Guanosin und Adenosin) Tieren, Gesunden und gichtkranken Menschen intravenös injiziert und ihren Übergang in Harnsäure beobachtet. Da die menschlichen Organe nach Jores kein Adenin desamidierendes Ferment enthalten, das Adenin zudem nach Minkowski ein starkes Nierengift ist, so nimmt Thannhauser die Wirksamkeit einer Nucleosiddesamidase an und meint, daß die Purinzuckerverbindung die intermediäre Vorstufe der Harnsäure ist, die also aus Harnsäure-Zucker in Freiheit gesetzt wird. Eine völlige Sicherheit besteht in diesem Punkte noch nicht; Bedenken erweckt die Tatsache, daß in den tierischen Nucleïnsäuren die Purinbasen außerordentlich locker an die Zuckergruppe gebunden sind (Landmann[8])). Auf die Auffassung vom Wesen der Gicht sind diese Meinungen und Untersuchungen bisher ohne Einfluß geblieben.

---

[1]) Die Gicht. In Nothnagels Handb. 1903; Goto, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20. 473. 1900; Seo, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 58. 75. 1907.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 74. 445. 1912; Zeitschr. f. physiol. Chem. 86. 130. 1913.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. 158. 1913.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 92. 159. 1914.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 26. 133. 1898; Steudel, Ebenda 53. 539. 1907. 68. 40. 1910.

[6]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 76. 40. 1914.

[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 91. 336. 1914.

[8]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 92. 416. 1914.

Physikalische Chemie der Harnsäure und ihrer Salze.

Für das Verständnis der Löslichkeit der Harnsäure im Blute und für das Ausfallen in den Geweben bei der Gicht ist es nötig, die physikalische Chemie der Harnsäure zu betrachten.

Nach W. His und Paul[1]) und Gudzent[2]) ist 1 g Harnsäure bei 18° in 39480, bei 37° in 15505 ccm Wasser, in 1 l Wasser demnach bei diesen Temperaturen 25,3 bezw. 64,9 mg Harnsäure löslich. In der wäßrigen Lösung dissoziiert die Harnsäure in Uration und Wasserstoffion. Von den zwei Wasserstoffatomen, die abgegeben werden könnten, geht nur eins in den Ionenzustand über, so daß sich also die Harnsäure praktisch wie eine einbasische Säure verhält. Die Harnsäure dissoziiert in der Lösung nur zu etwa 10%; sie ist also eine schwache Säure, aber doch stark genug, Kohlensäure aus ihren Salzen frei zu machen. Tritt also in das Blut Harnsäure ein, so spaltet sie sich zu einem Teil in ihre Ionen

$$\text{Harnsäure} \rightleftarrows \text{Uration} + H^+.$$

Das Wasserstoffion macht aus dem Alkalicarbonat Kohlensäure frei, die abgegeben werden kann. Das Alkali bleibt übrig, so daß im Blute Uration neben Alkaliion enthalten ist. Durch diese Reaktion wird die elektrolytische Spaltung der noch undissoziierten Harnsäure ermöglicht, die sich gänzlich zu primärem harnsaurem Alkali umsetzt. Die Anwesenheit des Bicarbonates im Blute erklärt, daß Harnsäure im Blut weit löslicher ist als in Wasser, und daß im Blut nur das Salz und nicht die Säure existenzfähig ist.

Die Alkalisalze der Harnsäure lösen sich in Wasser leichter als die Harnsäure selbst. Nach Gudzent kommt jedem Alkalisalz ein doppelter Löslichkeitswert zu, von denen der höhere zuerst erreicht wird. Diese Löslichkeit ist aber eine vorübergehende, es fällt Natriummonourat aus, und die niedrigere Löslichkeit bleibt konstant. E. Fischer[3]) hat für die Harnsäure zwei tautomere Formeln aufgestellt.

```
HN — CO                          N = C — OH
|    |                           |    |
OC   C — NH\               OH — C    C — NH\
|    ||     >CO                  ||   ||     >C — OH
HN — C — NH/                     N — C — N //
    Lactam                           Lactim
```

Gudzent nimmt an, daß diese beiden tautomeren Verbindungen eine verschiedene Löslichkeit haben, und daß die lösliche aber unbeständige Lactamform in die unlöslichere aber beständigere Lactimform übergeht. Diese Annahme stimmt damit überein, daß stets in solchen Fällen die beständigere Form auch die unlöslichere ist. Für das Mononatriumurat betragen die Löslichkeiten

	18°	37°
Unbeständige Form	1 : 846	1 : 469
Beständige Form	1 : 1270	1 : 710

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 31. 1, 65. 1900.
[2]) Ebenda 56. 150. 1908; 60. 25, 38. 1909; 63. 455. 1909.
[3]) Untersuchungen in der Puringruppe (1882–1906). Berlin 1907.

In seiner wäßrigen Lösung ist das Mononatriumurat zu einem sehr erheblichem Prozentsatz ionisiert, da nach einem allgemeinen Gesetz Salze überhaupt, die starker Säuren ebenso wie schwacher Säuren, weitgehend dissoziieren. Es besteht in einer Lösung der Gleichgewichtszustand:

$$\text{Mononatriumurat} \rightleftarrows \text{Biuration} + Na^{+}.$$

Wird durch Zufügung von Kochsalz die Konzentration der Natriumionen erhöht, so wird die Dissoziation zurückgedrängt; und war die Lösung des harnsauren Salzes eine gesättigte, so überschreitet sodann die Konzentration des undissoziierten Salzes die Grenze der Löslichkeit, und das Salz krystallisiert aus. Der Kochsalzgehalt des Blutes verschlechtert die Löslichkeit des Mononatriumurats nach Gudzent um 90% und der Kochsalzgehalt des Blutes hat zur Folge, daß Mononatriumurat in Blut weniger löslich ist als in Wasser (Bechhold und Ziegler [1])). Wenn man allein diese Verhältnisse der Löslichkeit in Wasser für das Blut als maßgebend betrachtet, so wird man zu der Auffassung gelangen, daß die Konzentration des sauren harnsauren Natriums im Blute des Gichtkranken einer übersättigten Lösung entspricht und daß daher das Ausfallen dieses Salzes, zumal im Knorpel, der noch reicher an Natriumionen ist als das Blutplasma, völlig erklärt erscheint. Wie aber im Kapitel über Steinbildung dargetan werden soll, ist es nicht statthaft, in den Körperflüssigkeiten die Gesetze der Löslichkeit in Wasser als gültig anzunehmen. Eine weit wichtigere Rolle als diese spielen hier die Kolloide, die durch eine sogenannte Schutzwirkung ganz abnorme, viel bessere Löslichkeiten bedingen.

Beim Gichtkranken sind mit den alten Methoden, die sicher zu niedrige Werte ergeben haben, 4—19 mg Harnsäure, bei purinfreier Kost bis 10 mg in 100 ccm Blut gefunden worden. Eine Vermehrung der Harnsäure im Blut ist bei Nephritis, nach der Krise bei Pneumonie, bei Leukämie, nach Röntgenbestrahlung festgestellt worden. Bei der Differentialdiagnose zwischen Arthritis urica und anderen Gelenkerkrankungen galt bisher der Befund von Harnsäure im Blut als ein wertvolles Hilfsmittel. Da jetzt auch mit den besseren Methoden im Blute Gesunder Harnsäure gefunden wird, so wird der diagnostische Wert der Bestimmung der Größe der Uricämie von dem weiteren Ausbau der quantitativen Analyse abhängen.

Der Stoffwechsel bei der Gicht. In der anfallsfreien Zeit ist der Gesamtumsatz des Gichtkranken unverändert, der Eiweißumsatz normal (Brugsch und Schittenhelm [2])). Zur Zeit der Gichtanfälle wird ein Stickstoffverlust beobachtet, dem in der Rekonvaleszenz ein Stickstoffansatz folgt. Bei purinfreier Kost ist die endogene Harnsäureausscheidung des Gichtkranken in der Mehrzahl (80%) der Fälle niedrig (unter 0,4 g Harnsäure pro die). Unmittelbar nach dem Anfall beginnt ein Steigen des Harnsäurewertes im Urin. Nach dem Abklingen des Anfalls sinkt die Ausscheidung auf den niedrigen endogenen Wert zurück

[1]) Biochem. Zeitschr. 20. 189. 1909; 24. 146. 1910.
[2]) Der Nucleinstoffwechsel. Jena, G. Fischer 1910 (Literatur).

(W. His[1]), Brugsch und Schittenhelm[2]), Pfeiffer[3]), Magnus-Levy[4])). Im Anfall ist mit der Stickstoff- und Harnsäureausschwemmung eine gesteigerte Diurese verbunden. Das mit der Nahrung aufgenommene Purin scheidet der Gichtkranke, besonders nach einem Gichtanfalle, langsamer aus als der Gesunde. Der Gichtkranke bildet aus dem Nahrungspurin weniger Harnsäure als der Gesunde, und scheidet einen größeren Teil des Purin-N als Harnstoff aus (Brugsch und Schittenhelm). Injiziert man einem normalen Individuum in Piperazin gelöste Harnsäure intravenös, so erfolgt eine prompte und fast vollständige (80—94,6%) Ausscheidung, während bei dem Gichtiker in der anfallsfreien Zeit höchstens 24% in den Harn übergehen (Umber[5])). In einem Falle wurde sogar eine absolute Retention beobachtet. Daß in diesen Versuchen von Umber auch keine Vermehrung der Stickstoffausscheidung auftrat, darf als ein weiterer Beweis gegen das Vorhandensein einer Uricolyse beim Menschen angesehen werden.

Bedeutung der Niere für die Entstehung der Gicht.

Die wesentlichen Kriterien des Purinstoffwechsels bei der Gicht sind also: Verminderung der Harnsäurebildung, hoher Harnsäuregehalt des Blutes, Harnsäureretention. Harnsäureretention und Uratablagerung stehen in einem ursächlichen Verhältnis. Die Retention kann durch eine Insuffizienz der Niere bedingt sein. Von manchen Formen der Nephritis sind renale Retentionen, die zu einer Uricämie höheren Grades und zu Uratablagerungen im Metatarsophalangealgelenk führen, wohlbekannt. Wir wissen auch, daß Blei und Alkohol, die die Niere in anatomisch nachweisbarer Weise schädigen und in der Ätiologie der Gicht eine wichtige Rolle spielen, noch vor der Entstehung der eigentlichen Nephritis Harnsäureretention machen. Trotzdem hat sich der bereits von Garrod angenommene renale Ursprung der Harnsäureretention bei der Gicht nur langsam allgemeine Anerkennung erworben. Das rein anatomische Denken und der weitverbreitete Irrtum, daß die normale Funktion einer Niere durch das Fehlen von Eiweiß und Zylindern im Harn garantiert sei, führten zu der Hypothese einer Retention in den Geweben. Eine solche ist in den Uratherden natürlich vorhanden. Wäre das Ausfallen des sauren harnsauren Natriums das Primäre, wogegen aber die Existenz des erhöhten Harnsäuregehaltes des Blutes und, wie wir bald sehen werden, noch andere Dinge sprechen, so brauchten wir uns um die Niere nicht weiter zu kümmern. Das Fehlen von Eiweiß und Zylindern und der anderen Zeichen einer echten „Nephritis" reicht aber nicht aus, die Bedeutung der Niere für die Entstehung der Gicht abzulehnen. Es kann sich bei der Niere der Gichtkranken um eine partielle Funktionsstörung handeln, die nur die Ausscheidung der Harnsäure betrifft. Derartige Schädigungen von Teilfunktionen der Niere ohne jede entzündliche oder degenerative Erkrankung des Organs sind

---

1) Wien. med. Blätter **19**. 291. 1896.
2) Der Nucleïnstoffwechsel. Jena, G. Fischer 1910 (Literatur).
3) Verhandl. d. 8. Kongr. f. inn. Med. S. 166. 1889.
4) Zeitschr. f. klin. Med. **36**. 353. 1899.
5) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 436.

bekannt. So kann bei dem Diabetes insipidus eine ganz isolierte Störung der Konzentrierung des Chlorions beobachtet werden; der Phosphaturiker kann bei sonst intakter Niere keinen sauren Harn bilden; bei Nephritis kann die Wasserausscheidung oder die Cl'- oder die Harnstoffkonzentration eine ungenügende sein. Die Ausscheidung der Stoffe durch die Niere ist eine Summe von Einzelfunktionen, zwischen denen nicht notwendig ein Zusammenhang zu bestehen braucht. So bewirken auch Arzneimittel gelegentlich nur die Erhöhung der Ausscheidung eines einzigen Körpers. Das Phlorrhizin verändert im wesentlichen nur die Durchgängigkeit der Niere für Zucker, und das Atophan verbessert die Ausscheidung der Harnsäure. Durch die Untersuchungen von Baß[1]) und Frank[2]), die durch Atophan ein Sinken des Harnsäuregehaltes des Blutes und eine bessere Ausscheidung der Harnsäure durch die Niere festgestellt haben, ist die spezifische Nierenwirkung des Atophans bewiesen. Nichts hindert, die Retention der Urate bei der Gicht als die Folge einer isolierten, die Harnsäuresekretion betreffenden Nierenschädigung anzunehmen.

Ob noch andere Funktionsänderungen der Niere bei Gichtkranken und zu Gicht Veranlagter bestehen, bedarf noch der Untersuchung. Eine Erscheinung im Harn, die bei Gichtkranken sehr häufig ist und vielfach zu schweren Mißverständnissen geführt hat, nämlich die Neigung des Harns zu Sedimenten von Uraten, Harnsäure und oxalsaurem Kalk, muß hier genannt werden. Über die Ursache solcher Niederschläge wird an anderer Stelle ausführlich die Rede sein. Nur kurz sei erwähnt, daß die Löslichkeit und das Ausfallen dieser schwerlöslichen Stoffe im Harn von dem Lösungszustand der Harnkolloide abhängt. Durch die Untersuchungen von Meißner[3]), Ebstein und Nikolaier[4]), Minkowski[5]) ist bekannt, daß eine Beziehung der Harnsäure zu dem Kolloid bereits in der Nierenzelle beginnt, in der die Harnsäure mit reichlicher Gerüstsubstanz (i. e. Kolloid) in Form von Sphärolithen krystallisiert. Solche physikalische Komplexe (Adsorptionsverbindungen) haben die Löslichkeit ihres Kolloids, also bei Normalen eine meistens vollständige, bei Gichtikern trotz der niedrigen Harnsäurekonzentration eine häufig mangelhafte.

Da diese zum Sphärolithen führende Zustandsänderung einen wichtigen Akt der Sekretion selbst darstellt (s. S. 259), so bedeutet die Schwerlöslichkeit der Urate (und Oxalate) eine noch in den Grenzen der Norm bestehende Besonderheit, die auf die Bedeutung der Niere für die Entstehung der Gicht hinweist.

Fermentdynamische Grundlage zur Theorie der Gicht. Theorie der Gicht.

Für einen (kleinen) Teil der Fälle von Gicht wurde der renale Ursprung stets allgemein angenommen (Nierengicht bei Bleikranken, Alkoholikern, Nephritikern), für den größeren Teil haben Brugsch und

[1]) Wien. klin. W. 1912. S. 1863.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 68. 349. 1912.
[3]) Zeitschr. f. ration. Med. 31 283. 1868.
[4]) Virchows Archiv. 143. 337. 1896.
[5]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 375. 1898.

Schittenhelm aus dem Verhalten der Harnsäurebildung die Theorie der Stoffwechselgicht aufgestellt, nach der es sich um eine Schädigung der dem Nucleoproteïdabbau dienenden Fermente handelt. Aus der gesicherten Tatsache, daß der Gichtkranke aus Nucleïnsäure weniger Harnsäure bildet und einen größeren Teil des Purinstickstoffs durch Purinolyse in der Harnstofffraktion ausscheidet, ist diese Auffassung gut begründet. Klinisch besteht aber zwischen den Gichtkranken beider Kategorien kein Unterschied; und die Frage, woher die Schwäche eines ganzen Fermentsystems kommt, läßt sich nur durch eine Phrase, wie „Protoplasmaschwäche" u. dgl. beantworten, wenn es nicht möglich ist, die Störung der fermentativen Vorgänge mit der Retention in einen kausalen Zusammenhang zu bringen, so die Veränderungen im Purinstoffwechsel einheitlich zu erklären und den klinisch unbegründeten Dualismus durch eine einheitliche Theorie zu ersetzen.

Dieser Zusammenhang ergibt sich aus der Betrachtung der Stoffwechselvorgänge als Gleichgewichtsreaktionen. Alle chemischen Prozesse verlaufen nicht vollständig, sondern führen zu einem Zustand, in dem die Konzentrationen der Produkte und der Ausgangsmaterialien nebeneinander in einem Gleichgewicht bestehen. Schafft man die neu entstandenen Körper aus einem solchen ruhenden System heraus, wie es im Körper durch die Tätigkeit der Exkretionsorgane ständig geschieht, so geht die Reaktion weiter. Die Ausscheidung von Aminosäuren, die der Desaminierung entgehen, von Ammoniak, das trotz ausreichender Zuführung von Natriumbicarbonat nicht zu Harnstoff wird, die Existenz von Purinbasen im Harn, die nicht zu Harnsäure oxydiert werden, sind einige Beispiele, deren sich noch mehr anführen ließen, daß auch im Stoffwechselbetriebe die Reaktionen nicht zu Ende verlaufen. Daß Fermentprozesse überhaupt zu Ruhezuständen kommen, ist seit den ersten wichtigen Untersuchungen von Tammann [1]) allgemein bekannt. Im Experiment läßt sich bei Mensch und Hund leicht zeigen, daß nach peroraler Zuführung von Harnstoff, wobei an sich gar keine differente Wirkung auf den Eiweißbestand und auch keine Acidose entsteht, die Ammoniak- und Aminosäurenausscheidung beträchtlich ansteigt [2]).

Daß also bei einer Uricämie, wie sie bei dem Gichtkranken besteht, eine geringere und langsamere Bildung von Harnsäure erfolgen muß, ergibt sich mit Notwendigkeit aus dem Gesetz der Reaktionshemmung durch Anwesenheit der Endprodukte. Wenn bei geschädigter Funktion der Harnsäureausscheidung die Harnsäurebildung gehemmt ist, so wird der andere Weg des Purinabbaues, die Purinolyse, energischer, mit einer höheren Anfangskonzentration, begangen. Da dieser Abbau zum Harnstoff führt, so wird es zweckmäßig sein, diesen Weg offen zu halten, d. h. eine Nahrung zu geben, die nicht eiweißreich ist, also wenig Harnstoff bildet. Diese alte empirische Methode ist hierdurch wie durch die Einwirkung purinfreier Eiweißnahrung auf die Harnsäurebildung (s. S. 88) gerechtfertigt. Die Auffassung der kausalen Zusammengehörigkeit von Harnsäureausscheidung und Harnsäurebildung wird

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 16. 281. 1895.

[2]) L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 77. 402. 1912; Kongr. f. inn. Med. 1911. S. 534.

durch die Wirkung des Atophans bewiesen. Bei Atophangebrauch, also bei Verbesserung der Harnsäureausscheidung, geht die Harnsäurebildung in beschleunigter und vermehrter Weise vor sich im Vergleich zur Norm, so daß ein größerer Teil des Purinstickstoffs als Harnsäure, ein kleinerer als Harnstoff erscheint. Der Purinstoffwechsel unter dem Einfluß des Atophans ist infolge der Änderung der Nierenfunktion dem bei der Gicht gerade entgegengesetzt. Wenn bei einem Gichtkranken unter dem Einfluß des Atophans oder ähnlicher Medikamente eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung eintritt, so sehen wir daraus, daß eine eigentliche oder irreversible Schädigung der Fermente des Purinstoffwechsels gar nicht vorliegt, sondern daß es sich nur um einen End- oder Ruhezustand der Reaktion gehandelt hat. Die Frage, ob aber durch eine genügende Konzentration der Endprodukte oder durch die Länge der Einwirkung eine bleibende Schädigung der Fermente bedingt werden kann, ist für die Gicht und für viele andere biologische Prozesse sehr wichtig. Die Beeinflussung der Harnstoffbildung nach

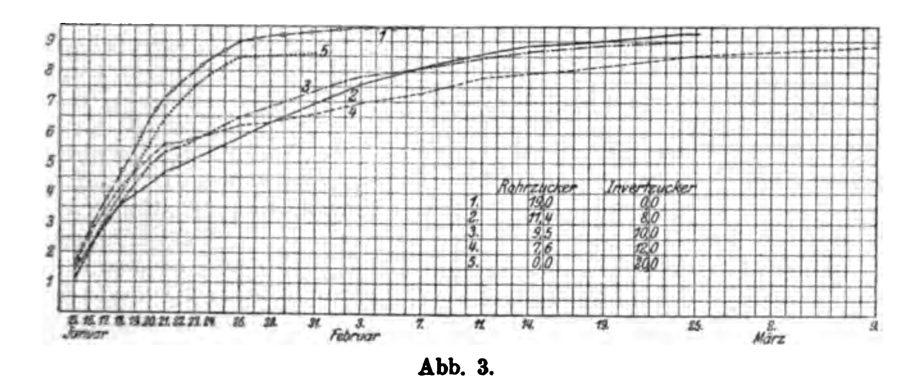


Abb. 3.

Zufuhr großer Mengen von Harnstoff hat in einer Reihe von Fällen eine Nachwirkung ergeben, die den Verdacht einer Schwächung des Ferments erregen kann. Eine klare Antwort auf diese Frage wird man beim Experimentieren an so komplizierten Organismen nicht bekommen, wohl aber, wenn man sich an das klassische Objekt der Fermentforschung, an die Hefe, wendet.

Die Hefe spaltet durch die Invertase den Rohrzucker in Glucose und Fruktose (Invertzucker), die sie durch die Zymase zu Alkohol und Kohlensäure vergärt. Wenn man Hefe bei Gegenwart von Rohrzucker einerseits und bei Gegenwart von Rohrzucker und Invertzucker andrerseits züchtet, so bekommt man Kulturen von sehr verschiedener Invertasewirkung. Die Gegenwart von Gemischen von Rohrzucker und Invertzucker verursacht in der heranwachsenden Hefe eine Invertaseschwächung, deren Größe proportional ist der Invertzuckerkonzentration. Diese Fermentlähmung ist eine chronische, sie ist nicht an die Gegenwart des Invertzuckers gebunden, sondern bleibt auch nach dessen Fortschaffung (durch Auswaschen oder durch Vergärung) bestehen. Infolge der lang-

sameren Invertierung wird so langsam Hexose nachgeliefert, daß die Gärung nur schleppend vor sich geht. Sehr einfach kann man das an einer Serie von Gärversuchen demonstrieren, in denen die Hefe mit einem Zusatz von Rohrzucker oder von Invertzucker oder mit Gemischen beider in verschiedenen Konzentrationen gezüchtet ist. Da geht die Gärung rasch vor sich, solange Hexose vorhanden ist. Nach deren Verbrauch macht die Kurve (s. Abb.) einen Knick, und der Endpunkt der Kohlensäureproduktion wird um so später erreicht, je mehr Invertzucker im Anfang vorhanden war. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Ferment durch das Arbeiten gegen die hemmende Wirkung der von ihm gelieferten Produkte geschwächt wird [1]). Wenden wir diese Ergebnisse auf die Theorie der Gicht an, so muß die renale Retention der Harnsäure einen Endzustand in der Harnsäurebildung und eine Schädigung der beteiligten Fermente herbeiführen, so daß für eine Scheidung in Nierengicht und Stoffwechselgicht kein Raum bleibt.

Wenn wir jetzt zu einem Verständnis der Harnsäureausscheidung und Harnsäurebildung bei der Gicht gekommen sind, so gehört zur Kenntnis der chemischen und physikalisch-chemischen Vorgänge bei dieser Krankheit vor allem noch die Beantwortung der Frage, wie es zum Ausfallen der Urate kommt. Die Ablagerungen des sauren harnsauren Natriums finden sich mit Vorliebe und zuerst im Knorpel und im Bindegewebe (Faszien, Gelenkkapseln). Daß der Knorpel durch seinen sehr hohen Gehalt an Natriumsalzen die Löslichkeit des Natriumbiurats verschlechtert, ist bereits oben hervorgehoben. Diffundiert Uration in Knorpel hinein, so wird bei gleichen Konzentrationen im Knorpel eher ein Niederschlag erfolgen als im Blute. Die Diffusionsmöglichkeit des Urats in das Gewebe des Knorpels hinein ist also eine Bedingung für die Entstehung der Ablagerungen. Da Almagia [2]), Brugsch und Citron [3]) Knorpel in Uratlösungen verbracht und Uratablagerungen im Innern gefunden haben, so ist diese Vorbedingung als erfüllt zu betrachten. Wie wir später bei Besprechung der Konkrementbildung ausführlicher und mit näherer Begründung hören werden, lagern sich Salze, die in Wasser schwerlöslich sind, im Körper hauptsächlich dort ab, wo nekrotische Herde bestehen, in denen durch Fällungsvorgänge (Verkäsung, Koagulation etc.) sich die Kolloide nicht mehr im Zustande der Löslichkeit befinden und damit die Eigenschaft Kolloidschutz zu gewähren verloren haben. In einem solchen Zustand ist normaler Knorpel zweifellos nicht. Sonst müßte er verkalken. Wenn also der Knorpel sich gegenüber Uratlösungen anders verhält, wie gegenüber Calciumphosphat, so kann das entweder an seinem Natriumsalzgehalt liegen oder daran, daß sich bei der Gicht nekrotische Herde im Knorpel entwickeln. Nach Ebstein [4]) ist die Knorpelnekrose, die in jedem Gichtherd gefunden wird, das Primäre, die Harnsäure in gelöstem

---

[1]) L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 78. 128. 1912; 94. 73. 1915; Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 21.

[2]) Hofmeisters Beitr. 7. 466. 1906.

[3]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. V. 1908.

[4]) Natur und Behandlung der Gicht. 2. Aufl. Wiesbaden 1906.

Zustand die Ursache der Nekrose und das Ausfallen des Urats die Folge der Nekrose. Die experimentellen Untersuchungen, aus denen diese Theorie abgeleitet wurde und durch die sie geschützt werden sollte, sind in ihrer Anordnung nicht sehr glücklich und überzeugend gewesen. Und doch ist in Ebsteins Anschauungen, wie neuere Untersuchungen zeigen, richtiges enthalten. Freudweiler[1]) und His[2]) haben Aufschwemmungen von Harnsäure und ihren Salzen in Knorpel injiziert und dadurch entzündliche, einem gichtischen Tophus ähnliche Herde erzeugt. Am stärksten wirkte das Natriumsalz. Aufschwemmungen von Calciumcarbonat machten gleichfalls Erscheinungen, wenn auch weit geringerer Art. Wir dürfen also aus diesen Beobachtungen schließen, daß ein Fremdkörper an sich eine Entzündung und Nekrose macht, daß aber die Urate stärker wirken, offenbar weil sie bei der Lösung, die in geringem Umfang eintritt, eine besondere schädliche Wirkung auf das Gewebe haben. Gewebsnekrose und Uratablagerung sind also auf doppelte Weise miteinander verbunden. Hohe Uratkonzentration macht Nekrose und damit schlechtere Löslichkeitsverhältnisse. Das abgelagerte Urat wirkt als Fremdkörper ebenfalls nekrotisierend und im selben Sinne bei seiner Lösung. Bei dem Gichtanfall ist wahrscheinlich das durch den Natriumsalzgehalt des Knorpels bedingte Ausfallen der eigentliche Entzündungsreiz. Die nach nucleïnreicher Nahrung oder nach Zuführung von Hypoxanthin auftretenden Anfälle sprechen für diese Auffassung und gegen die Annahme, daß das aus dem Tophus wieder in Lösung gehende Urat die Entzündung verursache. Eine solche Lösung, die nach His mit Hilfe von Phagozyten erfolgt, kommt sicher vor. Gichtische Gelenke, die frei von Uraten waren, sind wiederholt beobachtet worden, und die Harnsäureausschwemmung im Anfall steht mit solchen Lösungsprozessen vielleicht in einem Zusammenhang.

Die Beziehungen zwischen Uricämie und Uratablagerungen sind aber nicht so einfache, wie es nach dieser Darlegung der physikalisch-chemischen Verhältnisse und der Injektionsversuche, die die Feinheit des Geschehens bei der Gicht nicht nachahmen können, scheint. Sicher ist, daß nicht jede Uricämie höheren Grades zu einem Uratdepot führt. So findet sich bei der Leukämie trotz der im Blute nachweisbaren Harnsäure (höchster Wert 22,6 mg in einem Fall von Magnus Levy) nur sehr selten Gicht. Zudem sehen wir bei der Gicht die Prädisposition des Metatarsophalangealgelenks, obgleich doch, wenn allein physikalisch-chemische Gesetze maßgebend wären, wahllos irgendein Gelenk oder alle Gelenke betroffen sein müßten. Worauf diese Verschiedenheiten, zu denen vielleicht noch individuelle kommen, zurückzuführen sind, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Aber dieses Nichtwissen ist kein Grund, das Problem der Gicht, wie es so gerne geschieht, mit neuen Hypothesen zu belasten und ein giftiges Agens anzunehmen, das sicher nicht imstande ist, zu erklären, was uns bei exakter Ableitung der Vorgänge bei der Gicht unklar bleibt.

---

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 63. 266. 1898; 68. 155. 1901.

[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1897. S. 893; Deutsch. Arch. f. klin. Med. 65. 618. 1899; 67. 81. 1900.

Achtes Kapitel.

Zuckerstoffwechsel I.

Die Kohlehydrate sind von der größten Bedeutung für den Stoffwechselbetrieb aller Lebewesen, der Pflanzen sowohl wie der Tiere. Als den hauptsächlichsten unmittelbaren Quellen der Energie kommt ihnen in dem chemischen Geschehen des Lebens eine zentrale Stelle zu.

Chemie der Monosaccharide.

Die Kohlehydrate sind Verbindungen aus den Elementen C, H und O von der Bruttoformel $C_nH_{2n}O_n$. Charakteristisch für die Kohlehydrate ist die Gruppe

$$\begin{array}{l} | \\ CH(OH) \\ | \\ C=O \\ | \end{array}.$$

d. h. die Carbonylgruppe $C=O$, deren benachbartes C-Atom eine Alkoholgruppe (OH) trägt. Da die vierte freie Valenz der Carbonylgruppe durch ein H- oder durch ein C-Atom besetzt sein kann, so muß es Zucker geben, die die Aldehydgruppe $-C\left\langle{H \atop O}\right.$ besitzen und daher Aldosen heißen und Zucker, die die Ketogruppe $-C-CO-C-$ haben und Ketosen genannt werden.

Nach dieser Definition kommen wir zu folgenden Reihen, deren Glieder unter Anhängung der Endigung -ose nach der Zahl der Kohlenstoffatome benannt werden.

A. Aldosen.

1.	2.	3.	4.	5.	6.
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
$C\left\langle{H \atop O}\right.$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$
	$C\left\langle{H \atop O}\right.$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$
		$C\left\langle{H \atop O}\right.$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$
			$C\left\langle{H \atop O}\right.$	$CHOH$	$CHOH$
				$C\left\langle{H \atop O}\right.$	$CHOH$
					$CH\left\langle{H \atop O}\right.$.
Diose	Triose	Tetrose	Pentose	Hexose	Heptos

In diese Reihen gehören folgende Zucker:

1. Glykolaldehyd $C_2H_4O_2$
2. Glycerinaldehyd $C_3H_6O_3$
3. Erythrose $C_4H_8O_4$
4. Arabinose, Xylose, Ribose $C_5H_{10}O_5$
5. Glucose, Mannose, Galaktose etc. $C_6H_{12}O_6$
6. Glucoheptose etc. $C_7H_{14}O_7$

B. Ketosen.

CH_2OH	CH_2OH
|	|
CO	CHOH
|	|
CH_2OH	CHOH
	|
	CHOH
	|
	CO
	|
	CH_2OH
Triose Dioxyaceton $C_3H_6O_3$	Hexose Fruktose Sorbose $C_6H_{12}O_6$.

Die Verbindungen dieser Reihen verlieren bei der Spaltung ihren Kohlehydratcharakter. Sie sind also nicht in niedrigere Zucker zerlegbar und heißen darum Monosen.

Die Struktur der Aldosen, wie sie in den Formelbildern wiedergegeben ist, wird aus folgenden Beobachtungen abgeleitet. Hexose gibt bei der Oxydation normale Buttersäure und Essigsäure. Die sechs Kohlenstoffatome müssen also in gerader Kette zusammenhängen.

Die Existenz der Aldehydgruppe kann mit Sicherheit aus einer Reihe von Reaktionen erkannt werden, von denen später die Rede sein wird.

Das Bestehen von fünf Hydroxylgruppen bei den Hexosen ist aus dem Resultat der vollständigen Acetylierung zu erkennen. Trägt man Glucose in kochendes Essigsäureanhydrid unter Zufügung von Chlorzink als Katalysator ein, so entsteht eine Pentaacetylglucose.

Die Verteilung der Hydroxylgruppen auf fünf Kohlenstoffatome wird aus dem Umstand erschlossen, daß die Glucose eine beständige Verbindung ist, während Kohlenstoffe, die zwei Hydroxylgruppen tragen, leicht unter Wasserabspaltung in Ketone übergehen.

Ein Teil dieser Gründe gilt auch für die Konstitution der Ketosen (Fruktose). Da unter bestimmten Bedingungen Ketosen in Aldosen übergehen, so muß das Kohlenstoffgerüst und die Verteilung der Hydroxyle bei beiden gleich sein.

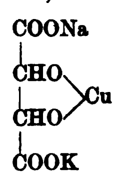
Zuckerreaktionen.

Die Aldosen sind als Alkoholaldehyde sehr reaktionsfähige Körper. Die Alkoholgruppen verleihen allen Zuckern die Eigenschaft mit Schwermetallsalzen in alkalischer Lösung Alkoholate zu bilden. Es ist eine

dem Arzte geläufige Erscheinung, daß bei der Vornahme der Trommerschen Probe in einem Zuckerharn nach Zufügung der Lauge das Kupfersulfat nicht wie in einem normalen Harn oder in Wasser einen blauen gelatinösen Niederschlag von Cuprihydroxyd gibt, sondern sich mit tiefblauer Farbe löst. Cupriionen haben eine hellblaue Farbe und geben in Gegenwart freier Hydroxylionen sofort einen Niederschlag von $Cu(OH)_2$ bei Einhaltung geeigneter Konzentrationen. Im Zuckerharn sind, wie das Ausbleiben dieses Niederschlags lehrt, Cupriionen nicht mehr vorhanden, die tiefblaue Farbe rührt von einer Verbindung dieser Ionen mit dem Zucker her. Das gleiche Verhalten finden wir bei der Zubereitung der Kupferseignettesalzlösung nach Fehling. Wenn zu der Lösung von weinsaurem Natriumkalium in starker Kalilauge Kupfersulfat gegeben wird, so löst sich der rasch eintretende Niederschlag von Cuprihydroxyd mit derselben tiefblauen Farbe wie im Zuckerharn bei der Trommerschen Probe. Betrachten wir die Konstitution des Seignettesalzes

COONa
|
CHOH
|
CHOH
|
COOK

so sehen wir, daß die beiden mittleren Glieder mit Gruppen im Zuckermolekül identisch sind. In diesen Gruppen wird der Wasserstoff des Alkoholradikals durch Cu ersetzt, so daß eine komplexe Verbindung



entsteht, in der das Cu in undissoziierter Form dem Anion angehört und dadurch der fällenden Wirkung der Lauge entzogen ist. Ist ein Harn bei stark alkalischer Reaktion imstande, Kupferoxydsalze mit tiefblauer Farbe zu lösen, so ist die Anwesenheit von Alkoholradikalgruppen sicher und die von Zucker sehr wahrscheinlich.

Die Anwesenheit der Aldehydgruppe in den Aldosen und der Ketogruppe in den Ketosen verleiht den Zuckern die Allgemeinreaktionen dieser Gruppen.

Die Aldehyde verharzen unter dem Einfluß von Alkalien. Bringt man Acetaldehyd mit verdünntem Alkali zusammen, so bildet sich ein Kondensationsprodukt, das Aldol.

$$CH_3 \cdot CHO + CH_3 \cdot CHO = \underset{\text{Aldol}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CHO}.$$

Bei Zusatz von starker Lauge geht die Kondensation von mehr als zwei Molekülen vor sich, und es entsteht Aldehydharz. Diese Reaktion zeigen auch die Zucker. Beim Erwärmen von Zucker mit starker Lauge tritt unter Braun- und Schwarzfärbung eine Verharzung ein.

Charakteristisch für Aldehyde ist die Reduktion der ammoniakalischen Silberlösung. Fällt man eine Silbernitratlösung mit Kalilauge und setzt Ammoniak bis zur Lösung zu, die durch die Bildung eines löslichen Komplexsalzes, des Silberammoniumnitrats, mit dem Kation $Ag(NH_3)_2^+$ geschieht, so wird beim Erwärmen mit einer Aldehyd- oder Zuckerlösung metallisches Silber abgeschieden, das sich als glänzender Spiegel am Glase ansetzt.

Eine für die Entwicklung der Chemie des Zuckers und für die Klinik sehr wichtige Reaktion der Aldehyde und Ketone ist die mit Phenylhydrazin (E. Fischer) und ähnlichen Körpern.

Das Phenylhydrazin

$$C_6H_5 - NH - NH_2$$

bildet mit der Carbonylgruppe eine Verbindung, die die Löslichkeit des gesamten Moleküls herabsetzt und die Krystallisation befördert.

Die Reaktion verläuft nach folgender Gleichung:

$$\begin{array}{l} R - C = O + H_2N - NH - C_6H_5 \\ \quad\;\, | \\ \quad\;\, R \end{array} = \begin{array}{l} R - C = N - NH - C_6H_5 + H_2O. \\ \quad\;\, | \\ \quad\;\, R \end{array}$$

Solche Körper nennt man Phenylhydrazone. Sie entstehen bei der Einwirkung molekularer Mengen von Phenylhydrazin auf den carbonylhaltigen Stoff.

Bei den Zuckern bewirkt aber (Emil Fischer) das Phenylhydrazin noch eine weitere Reaktion dadurch, daß eine Alkoholgruppe durch ein zweites Molekül Phenylhydrazin, das dabei in Anilin und Ammoniak zerfällt, unter Austritt von zwei Wasserstoffatomen reduziert wird, sodaß eine neue Carbonylgruppe entsteht, die mit einem dritten Molekül Phenylhydrazin reagiert. Der mit zwei Phenylhydrazinresten beladene Zucker bildet ein schön gefärbtes, prachtvoll krystallisierendes und sehr unlösliches Produkt, ein Osazon, das zur Abscheidung des Zuckers aus wäßriger Lösung und nach seiner Reinigung, vermittels einer Schmelzpunktbestimmung, zu seiner Identifizierung führt. Die Reaktionen mit Traubenzucker verlaufen nach folgenden Gleichungen:

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ (CHOH)_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH = N - NHC_6H^5 \end{array} + H_2N - NH - C_6H_5 = \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ (CHOH)_3 \\ | \\ C = O \\ | \\ CH = N - NHC_6H^5 \end{array} + NH_3 + C_6H_5NH_2$$

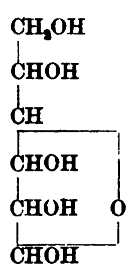
Glucose-phenylhydrason + Phenylhydrazin = Oxydationsprodukt

$$\text{Oxydationsprodukt} + H_2N - NHC_6H_5 = \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ (CHOH)_3 \\ | \\ C = N - NHC_6H_5 \\ | \\ CH = N - NHC_6H_5. \end{array}$$

Glucosazon

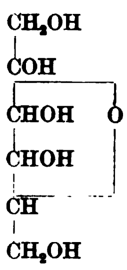
Da Glucose und Fruktose dasselbe Osazon geben, so muß der Prozeß an den gleichen benachbarten Kohlenstoffatomen vor sich gehen.

Die Formel des Traubenzuckers, die wir bisher benutzt haben, ist aber nicht die einzig mögliche. Die Reaktionsfähigkeit des Zuckers ist nicht immer so groß, wie es seiner Konstitution als Oxyaldehyd entsprechen müßte. Es muß also noch eine andere (isomere) Struktur des Glukosemoleküls geben, in der durch eine innere Ringbildung (γ-Oxydring) infolge Fortfalls der Aldehydgruppe die Aktivität abnimmt.



Diese geschlossene Form geht bei Hydrolyse durch Wasseraufnahme über das Aldehydhydrat in die Aldehydform über. In einer Lösung wird vermutlich zwischen den beiden tautomeren Formen ein Gleichgewicht bestehen.

Auch für die Fruktose ist eine analoge Formulierung (γ-Oxydformel) möglich.



Von der größten Bedeutung ist die optische Aktivität des Zuckers, d. h. seine Fähigkeit, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen. Die optische Aktivität wird bekanntlich durch das asymmetrische Kohlenstoffatom bedingt, d. h. durch ein C, dessen vier Valenzen durch vier verschiedene Atome oder Radikale besetzt sind. Eine Aldohexose besitzt vier asymmetrische Kohlenstoffatome und muß demnach in 16 stereoisomeren Formen bestehen, von denen je acht sich wie Spiegelbilder verhalten, d. h. das gleiche, aber entgegengesetzte Rotationsvermögen besitzen müssen. Von diesen 16 möglichen Aldohexosen kommen nur drei, die Glucose, die Mannose und die Galaktose in der Natur vor, aber Emil Fischer hat noch 11 andere dargestellt, so daß von den 16 möglichen 14 bekannt sind.

Mit der Anordnung der Atome im Raum hängt eine Eigenschaft der Zuckerarten zusammen, die nach vielen Richtungen von grundlegender Wichtigkeit ist, die Vergärung.

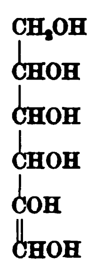
Die Gärung.

Unter dem Einfluß der Hefe, durch ein in ihr enthaltenes und auf verschiedene Weise aus ihr extrahierbares Enzym, die Zymase, entsteht aus Traubenzucker Alkohol und Kohlensäure. Alle Gärungsfermente, die man bisher kennt, sind ausschließlich imstande, auf Triosen, Hexosen und Nonosen einzuwirken, und zwar nicht auf alle, sondern von den Triosen nur auf Dioxyaceton, von den Hexosen nur auf die vier in der Natur vorkommenden, Glucose, Mannose, Galaktose und Fruktose, und auf eine Nonose, die man aus Mannose durch Verlängerung der Kette (Cyanhydrinreaktion) darstellen kann. Und auch bei den drei Aldohexosen, von denen je zwei optische Antipoden existieren, ist noch die Einschränkung zu machen, daß die Zymase nur auf die Rechtsisomeren einwirkt. Glucose, Fruktose und Mannose werden von den Hefen mit etwa der gleichen Geschwindigkeit vergoren, und eine Hefe, die einen dieser Zucker angreifen kann, ist auch gegenüber den andern aktiv. Die Galaktose dagegen wird viel langsamer und von manchen Heferassen gar nicht vergoren. Die Vergärbarkeit ist in allen Fällen an die Carbonylgruppen und an die Alkoholradikale gleichzeitig gebunden.

Die den Hexosen entsprechenden sechswertigen Alkohole Sorbit, Mannit, Dulcit $C_6H_8(OH)_6$, die im Pflanzenreich weitverbreitet sind, gären nicht, ebenso wie Oxydationsprodukte des Traubenzuckers, die Gluconsäure $CH_2OH(CHOH)_4COOH$, in der die Aldehydgruppe oxydiert ist, und die Glykuronsäure $CHO(CHOH)_4COOH$, in der die endständige Alkoholgruppe in das Carboxyl umgewandelt ist. Aus diesen Tatsachen, der Bedeutung der Zahl der Kohlenstoffatome, der Wichtigkeit der Carbonylgruppe und der Alkoholradikale, des stereoisomeren Baues und der Drehungsrichtung, geht hervor, wie innige und komplizierte Beziehungen das Ferment zu dem Substrat hat, wie es nicht nur an einer Stelle, sondern im Raume an vielen Punkten gleichzeitig angreift. Der Vergleich von Emil Fischer, daß das Ferment zum Substrat sich verhält wie ein Schlüssel zum Schloß, gibt ein viel zu schwaches Bild des rätselhaften Vorgangs.

Die Gärung unterscheidet sich von der Atmung dadurch, daß sie ohne die Mitwirkung des Luftsauerstoffs verläuft. Im Organismus des Tieres wird der Zucker verbrannt und unter maximaler Ausnützung der Energie Kohlensäure und Wasser als Endprodukte gebildet. Trotz dieser Differenzen besteht zwischen dem Zuckerabbau bei der Gärung durch die Hefe und dem Zuckerabbau im tierischen Organismus soviel Gemeinsames, daß es nützlich und notwendig erscheint, die Phasen der Zuckervergärung zu betrachten. Vorauszuschicken ist, daß die Reaktionsfolge durchaus nicht in allen Stadien bekannt ist. Schon der erste Schritt ist bisher rein hypothetisch. Man nimmt an, daß die drei gut vergärbaren Hexosen, Glucose, Mannose und Fruktose, die unter

dem Einfluß von Alkalien ineinander übergehen, eine gemeinsame isomere, sehr reaktionsfähige Form haben, die sogenannte Enolform



die nach der wichtigen Entdeckung von Harden und Young [1]), die von Lebedew [2]) und von Euler [3]) bestätigt ist, mit phosphorsauren Salzen ein Hexosediphosphat bildet. Die phosphorsauren Salze beschleunigen die alkoholische Gärung, und nach Harden und Young ist der Hexosediphosphorsäureester der eigentliche Katalysator. Dieser Ester hat vielleicht folgende Formel:

$$\begin{array}{l} CH_2(H_2PO_4) \\ | \\ (CHOH)_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2(HPO_4) \end{array}$$

Die drei genannten Hexosen geben den gleichen Ester, nach dessen Spaltung durch Säure Fruktose entsteht. Euler nennt das Ferment, das den Ester bildet, Phosphatese. Daneben entsteht eine Triosemonophosphorsäure (Euler). Welche Rolle die Phosphorsäure bei dem Zuckerabbau spielt, ist noch nicht zu überblicken, und eine Vereinigung dieser Veresterung mit den Vorstellungen, die man sich von dem Zuckerabbau macht, ist noch nicht möglich. Nach H. Wohl [4]) geht der Prozeß unter Wasserabspaltung und -anlagerung nach folgendem Schema vor sich:

$$\begin{array}{lclclcl} CH_2OH & & CH_2OH & & CH_2OH & & CH_2OH \\ | & & | & & | & & | \\ CHOH & & CHOH & & CHOH & & CHOH \\ | & & | & & | & & | \\ CHOH & & CHOH & & CHOH & & CHO \\ | & -H_2O \rightarrow & | & \rightarrow & | & \rightarrow & \text{Glycerinaldehyd} \\ CHOH & & CH & & CH_2 & & CH_3 \\ | & & \| & & | & & | \\ CHOH & & COH & & CO & & CO \\ | & & | & & | & & | \\ CHO & & CHO & & CHO & & CHO \\ & & & & & & \text{Methylglyoxal} \end{array}$$

$$\begin{array}{lclcl} CH_2OH & & CH_2 & & CH_3 \\ | & -H_2O & \| & & | \\ CHOH & \rightarrow & COH & \rightarrow & CO \\ | & & | & & | \\ CHO & & CHO & & CHO \\ \text{Glycerinaldehyd} & & & & \text{Methylglyoxal} \end{array} \qquad \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \\ \text{Milchsäure} \end{array}$$

---

[1]) Berl. Ber. 40. 458. 1912; Proc. Roy. Soc. 82. 321. 1910.
[2]) Berl. Ber. 44. 2932. 1911; Biochem. Zeitschr. 36. 248. 1911.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 74. 15. 1911; 76. 468. 1911; 77. 494. 1912; Biochem. Zeitschr. 36. 401. 1911.
[4]) Biochem. Zeitschr. 5. 54. 1907.

Die Milchsäure zerfällt nach Schade [1]) in Acetaldehyd und Ameisensäure, die durch gegenseitige Oxydation und Reduktion in Alkohol und Kohlensäure übergehen.

$$\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHO \\ \overline{|H} \\ COOH \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CH_2OH + CO_2. \end{array}$$

Diese Zwischenprodukte werden bei der Gärung sehr schnell weiter verändert und sind schwer zu fassen. Das Auftreten von Acetaldehyd hat Kostytschew [2]) nachgewiesen. Methylglyoxal entsteht aus Glucose leicht, so nach Dakin [3]) beim Erhitzen in einer Lösung von Natriumphosphat. Das Auftreten von Glycerinaldehyd oder Dioxyaceton, der entsprechenden Ketose, ist verständlich. Von Methylglyoxal ist bekannt, daß es sich sehr leicht, bei der Einwirkung schwacher Alkalien, und durch Fermente, die Glyoxalasen von Dakin, die sich in tierischen Organen und in der Hefe finden, in Milchsäure umwandelt. Daß es aber bei der Hefegärung zum Auftreten von Milchsäure aus Zucker kommt, ist unwahrscheinlich.

Glucoside. Di- und Polysaccharide.

In der Natur, im Tier- und Pflanzenreich, kommt Zucker vielfach an andere Körper gebunden vor. Ist dieser zweite Körper nicht gleichfalls ein Zucker, so nennt man die Stoffe Glucoside. So bildet sich aus Traubenzucker und Methylalkohol das Glucosid nach folgender Formel:

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHO\boxed{H} \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ C=\boxed{O+H}OCH_3 \\ | \\ H \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ C-OCH_3 \\ | \\ H \end{array} \text{(O-Brücke von CH zu C)} + H_2O$$

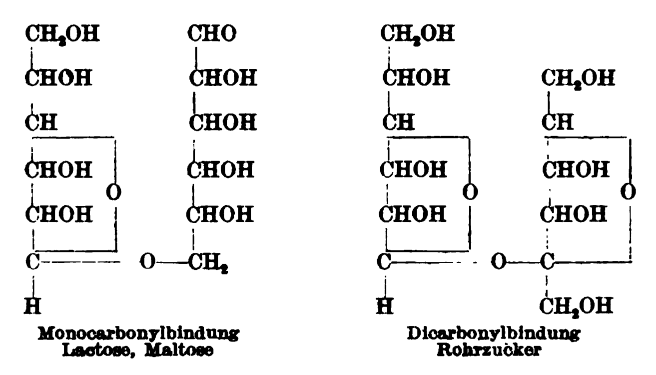
Wichtige Körper dieser Art sind das in den Bärentraubenblättern vorkommende Arbutin (Glucose + Hydrochinon), das Phlorrhizin (Glucose + Phloretin), das Strophantin (Rhamnose + Mannose + Strophantidin), die Digitalisglucoside, das Salicin (Glucose + Saligenin), die Saponine, die Senfölglucoside. Im tierischen Organismus bildet die Glykuronsäure mit Phenolen, Campher u. a. glucosidartige Verbindungen.

---

[1]) Zeitschr. f. physikal. Chem. 57. 1. 1906.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 79. 130. 1912.
[3]) Journ. of Biol. Chem. 14. 423. 1913.

Von besonderer Bedeutung sind die Verbindungen von Zuckern miteinander, die zu Di- und Polysacchariden führen.

Die wichtigsten Disaccharide sind: Rohrzucker (Glucose + Fruktose), Milchzucker (Glucose + Galaktose), Maltose (Glucose + Glucose). Der Rohrzucker reduziert nicht die Fehlingsche Lösung und bildet kein Osazon, während die beiden andern Disaccharide diese Eigenschaften besitzen, die, wie wir früher gesehen haben, die Existenz einer Carbonylgruppe voraussetzen. Im Rohrzucker sind die beiden Carbonylgruppen der Hexosen aneinander gebunden (Dicarbonylbindung), während in Lactose und Maltose wie bei den Glucosiden die Aldehydgruppe mit einem Alkoholradikal vereinigt ist.



Monocarbonylbindung Lactose, Maltose — Dicarbonylbindung Rohrzucker

Der Rohrzucker kommt ausschließlich im Pflanzenreich, die Lactose ausschließlich bei Tieren vor. Die Umlagerung von Glucose in Galaktose geht in großem Maßstabe in der Brustdrüse vor sich. Bei stillenden Tieren führt Amputation der Mammae zu einer Hyperglykämie und zu Ausscheidung von Traubenzucker im Harn. Auch in den Organen, besonders im Gehirn, ist Galaktose in gebundener Form vorhanden. Treten mehr wie zwei Monosen zu einem Molekül zusammen, so entstehen Tri-, Tetrasaccharide etc. und endlich die hochmolekularen Stoffe von der Formel $(C_6H_{10}O_5)_n$, Stärke, Cellulose, Glykogen, Inulin, Dextrine. Alle Zuckerverbindungen, die Glucoside, die Di- und Polysaccharide sind durch Säuren und durch Fermente sehr leicht spaltbar. Das Glykogen gibt bei der Hydrolyse nur Traubenzucker, das Inulin nur Fruchtzucker. Die Fermente, die Polysaccharide spalten, nennt man Diastasen. Sie sind auch im Tierkörper sehr verbreitet und im Speichel, im Pankreassaft, in der Leber leicht nachzuweisen. Der Rohrzucker wird durch die Invertase, der Milchzucker durch die Lactase gespalten. Diese Zucker werden auch bei oraler Zufuhr zerlegt, bei parenteraler jedoch quantitativ ausgeschieden. Wie Weinland[1]) gezeigt und Abderhalden[2]) bestätigt hat, tritt bei wiederholter parenteraler Zufuhr von Rohrzucker invertierendes Ferment im Blute auf.

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. 47. 279. 1905.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 64. 429. 1910; 69. 23. 1910; 71. 367. 1911.

Glykogenbildung aus Zucker.

Betrachten wir jetzt die Schicksale des Zuckers nach seiner Aufnahme per os, so wollen wir die in letzter Zeit besonders von Klotz[1]) viel diskutierte Frage der Rolle der Darmbakterien für den Zuckerabbau unberücksichtigt lassen, weil nach dem bisher vorliegenden Versuchsmaterial eine klare Beurteilung nicht möglich ist. Daß unveränderter Zucker in reichlicher Menge vom Darm resorbiert wird, ist ja ohne jeden Zweifel und durch die Untersuchung des Pfortaderblutes erwiesen. Dieser Zucker fließt der Leber zu, wird zum großen Teile, auf fermentativem Wege, in den Leberzellen polymerisiert und als Glykogen abgelagert. Die Leber ist ein mächtiges Behältnis für Glykogen, das 14% des Organgewichtes ausmachen kann. Von großer Wichtigkeit ist, daß alle Zuckerarten dasselbe Glykogen bilden (Ed. Pflüger[2])), das bei der Spaltung Glucose ergibt. Da unsere Nahrung reich an Fruktose ist, so muß also die Fruktose in Glucose übergehen. Emil Fischer hat gezeigt, daß im Glase dieser Übergang über das Ketoaldehyd, das Glucoson

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ (CHOH)_3 \\ | \\ CO \\ | \\ CHO \end{array}$$

führt. Welche Wege im Tierkörper eingeschlagen werden, ist noch völlig unbekannt. Interessant ist, daß die Glykogenbildung aus Lävulose in manchen Fällen, z. B. bei der Phosphorvergiftung (E. Neubauer[3])) reichlicher vor sich geht als aus Dextrose. Eine zureichende Erklärung für diesen Vorgang, dessen prinzipielle Wichtigkeit einleuchtet, ist wohl nicht zu geben. Aber man muß daran denken, daß der reversible Fermentprozeß der Zuckerglykogenbildung, der unter dem Einfluß des Nervensystems steht, nach beiden Richtungen angeregt werden kann und von einer Anzahl von Stoffen, von denen später die Rede sein wird, in der Richtung der Glykogenolyse auch tatsächlich erregt wird. Während der Traubenzucker bei höherer Konzentration den Prozeß der Glykogenbildung beschleunigt, kann er, wie Beobachtungen an Diabetikern lehren, außerdem als Reiz auf das zuckerbildende Ferment wirken. Und wenn Glucose und Lävulose in ihrer Reizwirkung sich verschieden verhalten, so müßte der Endzustand des Prozesses, also der Glykogengehalt des Organs, ein verschiedener sein.

Von der Geschwindigkeit der Glykogenbildung in der Leber wird es abhängen, ob bei der Resorption von Monosacchariden aus dem Darm Zucker in das Blut und von da in den Harn gelangt. Der Glykogengehalt der Leber und die Gesundheit ihres Parenchyms ist hier, wie in dem Kapitel der Störungen der Leberfunktionen ausführlicher dargestellt wird, von Einfluß. Die Bedeutung des Nervensystems für den

---

[1]) Die Bedeutung der Getreidemehle für die Ernährung. Berlin 1912; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 8. 601. 1911.

[2]) Das Glykogen. 2. Aufl. Bonn 1905.

[3]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 66. 174. 1909.

Vorgang der Glykogenbildung geht aus den Erfahrungen hervor, daß Menschen mit leicht erregbarem Nervensystem, Patienten mit traumatischer Neurose, Basedowscher Krankheit u. ä. leichter als Gesunde eine alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie bekommen. Bei der Zufuhr von Polysacchariden hält die Glykogenbildung in der Norm stets mit der Zuckerresorption gleichen Schritt. Eine alimentäre Glykosurie nach Genuß von Stärke (ex amylo) ist stets ein Anzeichen oder ein Vorbote einer diabetischen Erkrankung.

Der Blutzucker.

Aus dem Glykogenvorrat der Leber geht ständig Traubenzucker in das Blut. Der Blutzuckergehalt des Gesunden schwankt bei Körperruhe zwischen 0,07 und 0,1%.

Das Blut gibt die Glucose als Energiematerial an alle Organe ab; die größte Menge brauchen die Muskeln, die bei ihrer Tätigkeit den Zucker abbauen und zugleich wie die Leber beträchtliche Mengen polymerisieren und als Glykogen ablagern.

Die viel untersuchte Frage der Verteilung des Blutzuckers auf Blutkörperchen und Plasma hat für uns wenig Interesse. Wichtiger ist, zu wissen, in welchem Lösungszustande sich der Zucker im Blute befindet. Michaelis und Rona[1]) haben vermittels der Kompensationsdialyse, bei der das Blut von einer Zuckerlösung der gleichen Konzentration durch eine semipermeable Membran getrennt wird, gezeigt, daß der Blutzucker frei, in echter Lösung, im Blute kreist.

Diesem „unmittelbaren Zucker“ hat Lepine[2]) noch eine zweite Form des Zuckers, den „sucre virtuel“ zugesellt, der erst nach Behandlung des Blutes mit Invertase oder mit Säuren nachweisbar wird. Der virtuelle Zucker ist nicht eindeutig definiert. Es ist sehr wohl denkbar, daß das Glykogen nicht völlig in Monosen zerlegt wird, sondern daß noch größere Moleküle von der Leber in das Blut gelangen, die als Dicarbonylverbindungen nicht reduzieren, aber allmählich, beim Stehen des Blutes, wie das tatsächlich beobachtet ist, in Traubenzucker übergehen. Es würde sich also dann nur um eine verzögerte und mit ihren letzten Stadien in die Blutbahn verlegte Glykogenolyse handeln. Die Glucose aber mit ihrem kleineren Molekül und ihrer großen Diffusionsfähigkeit ist zweifellos von einer unvergleichlich höheren biologischen Wertigkeit.

Der Gehalt des Blutes an Zucker[3]) ist auch in der Norm kleinen Schwankungen unterworfen. Er ist in geringem Grade abhängig von der Außentemperatur, höher bei Kälte und geringer bei Wärme. Eine starke Abkühlung kann sogar eine Glykosurie zur Folge haben (Gläßner[4])). Arbeit[5]) setzt bei vielen Gesunden, oft nach einer vorüber-

---

[1]) Biochem. Zeitschr. 14. 476. 1908.

[2]) Journ. de Physiol. 11. 12, 557. 1909; 18. 178. 1911.

[3]) Eingehende Darstellung und Literatur bei Ivar Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.

[4]) Wien. klin. Wochenschr. 1900, S. 920.

[5]) Weiland, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 223. 1908; L. Lichtwitz, Berl. klin. W. 1914. Nr. 22; G. Zachariae, Inaug.-Dissert. Göttingen 1914; M. Bürger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med 5. 125. 1916; G. Lillie, ebenda, 6. 92. 1918.

gehenden Steigerung, den Blutzuckergehalt herab, während psychische Erregungen gelegentlich zu Hyperglykämie und Glykosurie führen. Die Erhöhung des Blutzuckergehalts durch eine zuckerreiche Mahlzeit ist, wenn überhaupt nachweisbar, beim Gesunden sehr gering, im Hungerzustand aber größer. Die krankhaften Zustände — von den experimentellen Hyperglykämien und dem Diabetes melitus sei zunächst abgesehen — in denen eine Änderung im Blutzuckergehalt eintritt, sind sehr zahlreich und verschiedenartig; ihre eigentliche Ursache ist unbekannt. Wie bereits Cl. Bernard gefunden hat, wird die Hyperglykämie durch Asphyxie bewirkt, und zwar sowohl durch äußere wie durch innere Erstickung. Die Hyperglykämie und Glykosurie bei Kohlenoxydvergiftung gehört zu den bekannteren hierher gehörigen Beispielen. Von Cl. Bernard und Eckhard stammt die Kenntnis der Hyperglykämie nach Nervenreizung, die am Vagus, am Ischiadikus (M. Schiff), am Halsmark und an andern Stellen wirksam ist. Ob hierbei das Leber- oder das Muskelglykogen mobilisiert wird (J. Bang), ist unentschieden. Das Auftreten von erheblicher Glykosurie in einem Falle von akuter Poliomyelitis, wie wir es kürzlich beobachtet haben, hat wohl zu dieser Art der Hyperglykämien Beziehungen. Dieser Patient hatte Fieber, und auch bei fieberhaften Erkrankungen wird oft Hyperglykämie beobachtet, die nicht bei allen Infektionskrankheiten gleichmäßig, auch nicht entsprechend der Höhe der Temperatur auftritt. Besonders bei Sepsis, Erysipel und Pneumonie, auch bei Tetanus, werden hohe Blutzuckerwerte gefunden. Der Erklärungsmöglichkeiten sind so viele, daß es schwer ist, im einzelnen Falle den wahren Grund zu erkennen. Bei manchen Kranken, so besonders auch bei Pneumonikern, mag der Dyspnoe ein wesentlicher Anteil zufallen. Bei einem großen Teil ist aber auch daran zu denken, daß die Infektion (s. Leberkrankheiten) die Leberfunktion schädigt. So tritt bei fiebernden, aber auch bei Infektionskranken ohne Temperaturerhöhung nach Zufuhr von 100 g Glucose eine höhere Steigerung des Blutzuckergehaltes ein als bei Gesunden. Wenn es sich bei diesen Kranken nicht um einen Hungerzustand gehandelt hat (J. Bang), würde ein solches Verhalten für eine Störung der Leberfunktion sprechen. So wie die febrile Albuminurie (akute Nephrose) der Ausdruck einer leichten Schädigung des Nierenparenchyms ist, kann man aus Anomalien des Kohlehydratstoffwechsels (s. auch Lävulosurie, Galaktosurie und Kapitel Leber) auf eine Funktionsstörung der Leber schließen. Daß man nicht selten bei febriler Hyperglykämie gleichzeitig eine starke Urobilinurie findet, spricht für einen solchen Zusammenhang. Andererseits bestehen aber auch Beziehungen der Glykämie zur Körpertemperatur und Wärmeregulation.

Eine vergleichend physiologische Untersuchung[1]) zeigt, daß bei verschiedenen Tierarten Körpertemperatur und Zuckergehalt in einem Verhältnis stehen.

	Körpertemperatur	Blutzucker
Huhn	42,2°	2,3
Hund	39,2°	1,3
Murmeltier wachend	35,4°	1,17
Murmeltier schafend	9,2°	0,09

[1]) Bierry u. Faudard, C. R—de l. Acad. fr. 154. 1717. 1912.

Bei künstlicher Hyperthermie im warmen Bade tritt eine Hyperglykämie ein, ebenso bei Abkühlung. Daß eine zahlenmäßige Beziehung zwischen Blutzuckergehalt und Wärmeregulation nicht besteht [1]), ist nicht zu verwundern, da der Gehalt des Blutes an Zucker die Differenz der Glykogenmobilisierung und der Zuckerverbrennung ist, die bei der chemischen Regulation stark gesteigert wird.

Bei Nephritis kann Hyperglykämie vorkommen. Sie hat keinen Zusammenhang mit einem hohen Blutdruck und kann ebensowenig wie dieser auf eine Adrenalinämie zurückgeführt werden. Die Hyperglykämie bei Nephritis kann mit der Urämie zusammenhängen — und diese Fälle haben dann eher Beziehungen zu den zentral-nervösen Störungen der Kohlehydratmobilisierung — oder mit der Dyspnoe und Asphyxie. Ob bei Tieren nach doppelseitiger Nierenexstirpation Hyperglykämie auftritt, ist nach den Untersuchungen von E. Neubauer [2]) zu bezweifeln. Wir haben das Blut eines Patienten, der nach der Exstirpation einer Niere und bei gänzlicher Funktionsunfähigkeit der anderen infolge völliger Verkäsung am 15. Tage anurisch war, aber außer Durchfall und Erbrechen keine urämischen Erscheinungen aufwies, untersucht und einen Blutzuckergehalt von 0,113 % gefunden.

Eine Hypoglykämie ist bei Morbus Addisonii gefunden worden. Auf den Zusammenhang dieser und anderer einzelner Tatsachen mit der inneren Sekretion werden wir noch später zurückkommen.

Die Leberdiastase.

Die Zuckerbildung steht unter dem Einfluß des Nervensystems und gewisser „Hormone“. Da in der Leber ein diastatisches Ferment vorhanden ist, so ist es das Nächstliegende, anzunehmen, daß alle Einflüsse, die die Glykogenolyse befördern, zunächst das Ferment treffen. Die Dynamik dieses reversiblen Fermentprozesses ist uns aber unbekannt, und aus seiner Abhängigkeit von nervösen Vorgängen und erregenden und hemmenden Einflüssen, die von den Drüsen der inneren Sekretion ausgehen, erwachsen der Erkenntnis ganz außerordentliche Schwierigkeiten. Einen bedeutsamen Fortschritt in dieses dunkle Gebiet hinein haben die Untersuchungen von E. J. Lesser bewirkt. Lesser [3]) hat die alte Beobachtung von Schiff von neuem gemacht, daß Froschorgane in den Monaten April bis Juni einen sehr starken postmortalen Glykogenschwund haben, während in den Monaten Dezember und Januar das Glykogen völlig stabil ist. In dieser Zeit fehlt aber das diastatische Ferment nicht. Denn wenn man die Organe und die Zellen zerstört, so findet eine sehr starke Zuckerbildung statt. Lesser nimmt an, daß in der Zelle das Glykogen und die Diastase räumlich getrennt sind und in der glykogenstabilen Zeit auch getrennt bleiben. Das Zusammentreffen von Ferment und Substrat würde also von der Zellstruktur, von der Durchgängigkeit oder dem Fehlen trennender Mem-

[1]) Freund u. Marchand, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 72. 276. 1913.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 67. 192. 1912.
[3]) Münch. med. Wochenschr. 1913. 341.

branen abhängen. Aus diesen Beobachtungen und Vorstellungen folgt die Möglichkeit, sich den Einfluß der nervösen oder durch Hormone und Pharmaka bedingten Erregung der Glykogenolyse so vorzustellen, daß Zustandsänderungen im Protoplasma entstehen, die den Zusammentritt von Glykogen und Diastase begünstigen oder erschweren. Derartige Zustandsänderungen als Folge eines nervösen oder chemischen Reizes sind uns ja von vielen Erscheinungen, so z. B. von der Muskelkontraktion, der Narkose u. a. her, ganz vertraut.

Durch diese wichtige Entdeckung Lessers wird verständlich, daß alle die mühevollen Untersuchungen bei dem Diabetes und bei den experimentellen Glykosurien eine Änderung in der Menge oder Aktivität des diastatischen Ferments aufzufinden, ein völlig negatives Ergebnis gehabt haben.

Das Wesen der biochemischen Oxydation. Die Glykolyse.

Aus dem in das Blut abgegebenen Zucker wird in anderen Organen, am meisten in den Muskeln, wieder Glykogen gebildet. Die Kohlehydrate sind für den Muskel und wohl auch für die anderen Organe die hauptsächlichste, nach der Meinung mancher sogar die einzige unmittelbare Quelle der Energie. Bei der Muskelarbeit verschwindet Glykogen, es wird hydrolysiert, und der entstehende Traubenzucker wird abgebaut. Dieser Vorgang wird Glykolyse genannt. Nach dem Prinzip der reversiblen Vorgänge im Organismus ist zu erwarten, daß Zuckerabbau und -aufbau auf demselben Wege vor sich gehen. Und da die Zuckerbildung aus Stoffen, die nicht Zucker sind, für die Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels sehr bedeutungsvoll ist, so werden wir uns mit der Chemie des Zuckerabbaus eingehend beschäftigen müssen.

Bei der Zerstörung des Zuckers im Tierkörper stehen wir vor dem gleichen Rätsel wie bei der Verbrennung anderer hochmolekularer Stoffe, der Eiweißkörper und der Fette. Was im Laboratorium nur unter Anwendung energischer Mittel und hoher Temperaturen gelingt, geht im Organismus bei neutraler Reaktion und niederer Temperatur glatt vonstatten. Der Traubenzucker ist aber durch geringfügige chemische Prozeduren angreifbar, wenn auch nicht völlig verbrennbar. So hat Henderson[1]) beobachtet, daß Glucose bei 38° in einem Phosphatgemisch, dessen Reaktion der der Körpersäfte entspricht, ihre Rechtsdrehung völlig verliert. Buchner, Meisenheimer und Schade[2]) sehen Glucose, in verdünnter Natronlauge gelöst und unter Luftabschluß aufbewahrt, im Verlauf von Monaten etwa zur Hälfte in inaktive Milchsäure übergehen. Nach J. de Meyer[3]) wird Traubenzucker in einer Lösung von Natronlauge bei Gegenwart von Platinschwamm als Katalysator in Milchsäure, Oxalsäure und Ameisensäure umgewandelt.

---

[1]) Journ. of Biol. Chem. 10. 37. 1911; vgl. auch W. Löb, Biochem. Zeitschrift 32. 43. 1911.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 38. 623. 1905; 39. 4217. 1906; 41. 1009. 1908.
[3]) Zentralbl. f. d. Ges. Biol. 12. Nr. 2887.

Von der allergrößten Bedeutung nicht nur für die Verbrennung des Zuckers, sondern für die Auffassung der biologischen Oxydationsvorgänge überhaupt, sind Untersuchungen, über die H. Wieland[1]) kürzlich berichtet hat. Die bisher gebräuchlichen Auffassung ging dahin, daß der Sauerstoff durch Oxydasen in eine reaktionsfähigere Form übergeht, indem Peroxyde entstehen, und daß durch die sogenannten Peroxydasen der Sauerstoff vom Wasserstoffperoxyd auf das Substrat übertragen wird. Derartige Fermente sind in der lebenden Welt sehr verbreitet, ihre Beziehungen aber zu den intracellulären Verbrennungsprozessen noch ungeklärt. Diese Theorie der Oxydationen in den Organismen war, wie zuerst Schmiedeberg in feinsinniger Weise hervorgehoben hat, unvereinbar mit den alten Beobachtungen, daß das so leicht verbrennbare Kohlenmonoxyd und der Phosphor, der an der Luft sogar spontan oxydiert wird, im Tierkörper ganz unangreifbar sind. Auch die Unverbrennlichkeit der Oxalsäure im tierischen Organismus steht in einem Gegensatz zu ihrem Verhalten gegenüber chemischen Oxydationsmitteln.

Diese Widersprüche finden durch die neue Auffassung von Wieland ihre Lösung Fein verteiltes Platin und Palladium (Platinschwarz oder kolloidales Platin) haben die Eigenschaft, Gase in molekularer Form aufzunehmen und an andere Körper, die mit diesen Gasen reagieren können, abzugeben So erfolgt die Oxydation von SO_2 unter dem Einfluß von Platinschwarz durch den an seiner Oberfläche sitzenden Sauerstoff. Die Übertragung von Wasserstoff durch kolloidales Platin und Palladium (Pal) auf organische Körper, die eine Doppelbindung enthalten, spielt in der Chemie eine bedeutsame Rolle. Wieland hat gefunden, daß fein verteiltes Platin aus organischen Stoffen Wasserstoff herausnehmen, also dehydrierend wirken kann. Das Platin verliert dabei in dem Maße, als es sich mit Wasserstoff sättigt, seine Aktivität. Bringt man Sauerstoff oder einen anderen Stoff, der Wasserstoff aufnehmen kann, also reduktionsfähig ist, in das System, so geht der Wasserstoff von dem Platin an diese Stoffe, die Wasserstoffakzeptoren, und die Reaktion schreitet fort Das feinverteilte Platin wirkt also oxydierend, indem es dehydriert, und gleichzeitig reduzierend auf den Wasserstoffakzeptor (Sauerstoff). Wieland zeigt, daß auch scheinbar echte Oxydationen, in denen Sauerstoff in das Molekül eintritt, durch Dehydrierung zustande kommen. So lassen sich Aldehyde über die Hydrate nach folgender Formel zu Carbonsäuren dehydrieren:

$$R \cdot C \begin{matrix} \nearrow O \\ \searrow H \end{matrix} + H_2O \rightarrow R \cdot C \begin{matrix} \nearrow OH \\ - OH \\ \searrow H \end{matrix} \rightarrow R \cdot C \begin{matrix} \nearrow OH \\ \searrow O \end{matrix} + H_2.$$

Wieland hat Traubenzucker bei vollkommenem Ausschluß von Sauerstoff bei einer Temperatur von 40° durch Palladiumschwarz unter Anwendung von Chinon oder Methylenblau als Wasserstoffakzeptor dehydriert und abgebaut, so daß eine reichliche Bildung von CO_2 stattfand. Ein so weitgehender Abbau bei dieser Temperatur und bei neutraler Reaktion ist außerhalb der Organismen bisher nie erzielt worden.

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 45. 484. 679. 2615. 2606. 1913. 46. 2085. 3327. 1913.

Bemerkenswert ist, daß die Zerstörung des Glucosemoleküls sich nicht auf die leicht veränderliche Aldehydgruppe beschränkte. Auch die Gluconsäure konnte unter diesen Bedingungen in der gleichen Weise „verbrannt" werden. Aus Milchsäure, die bei der Dehydrierung des Zuckers nicht auftrat, entsteht bei dieser Versuchsanordnung Brenztraubensäure.

Diese Versuche, die das Modell des Zuckerabbaus in den Organismen darstellen können, hat Wieland so erweitert, daß er statt des Palladiums, des „anorganischen Fermentes", lebende Zellen und aus diesen dargestellte wirksame Präparate verwandte. Einer der bestbekannten fermentativen Oxydationsvorgänge ist die Umwandlung von Alkohol in Essigsäure durch lebende oder mit Aceton und Äther abgetötete Essigbakterien (Bacterium aceti Hansen). Mit diesen hat Wieland unter vollkommenem Ausschluß von Sauerstoff bei Gegenwart von Chinon oder Methylenblau Alkohol in Essigsäure übergeführt, also eine echte Oxydation ohne Sauerstoff bewirkt. Die Reaktion geht über den Acetaldehyd, der unter denselben Bedingungen ebenso leicht in Essigsäure übergeht wie der Äthylalkohol.

$$2\,CH_3\cdot CH_2OH + \underset{\text{Wasserstoff-akzeptor}}{O=O} \rightarrow 2\,CH_3\cdot CHO + 2\,H_2O$$

$$CH_3CHO + H_2O \rightarrow CH_3\cdot C\begin{cases}OH\\OH\\H\end{cases}$$

$$2\,CH_3\cdot C\begin{cases}OH\\OH\\H\end{cases} + O=O \rightarrow 2\,CH_3\cdot COOH + 2\,H_2O.$$

Glucose wird, wie Wieland gefunden hat, durch Essigbakterien in der geschilderten Versuchsanordnung in derselben Weise dehydriert wie durch Palladium.

Der Abbau des Zuckers im Tierkörper wird durch das glykolytische Ferment bewirkt, über dessen Natur und Verteilung noch erhebliche Widersprüche bestehen. Schon Cl. Bernard hat beobachtet, daß der Blutzucker beim Stehen des Blutes abnimmt. Lépine [1]) hat den Hauptsitz der Glykolyse in das Blut verlegt. Da das Serum keine Zerstörung des Zuckers bewirkt, so hält Lépine die fermentreichen Leukozyten für die wesentlichen Urheber der Zuckerzerstörung. A. Loeb [2]) hat festgestellt, daß die Glykolyse im Blute bei denjenigen Tieren am stärksten ist, deren Erythrozyten am zuckerreichsten sind. Nach Loeb ist der Abbau des Zuckers im Blute eine Funktion der Erythrozyten. Levene und G. M. Meyer [3]) haben aber gezeigt, daß die Leukozyten des Hundes aus Zuckern Milchsäure bilden. Für die Glykolyse im Blut ist also gewiß eine Beteiligung aller zelligen Elemente anzunehmen. Aber entgegen der Auffassung von Lépine stellt die Zuckerzerstörung im Blute nur einen kleinen Teil der allgemeinen Glykolyse dar, die eine notwendige Funktion aller Zellen sein muß. Speziell vom Muskel wissen wir, daß die

[1]) l. c.
[2]) Biochem. Zeitschr. 49. 413. 1913.
[3]) Journ. of Biol. Chem. 14. 143. 1913.

die Muskelkontraktion auslösende Stoffänderung, die eine Bildung von Milchsäure zur Folge hat, innerhalb der Zelle vor sich geht, und wenn auch vielleicht nicht den Traubenzucker selbst, so doch einen diesem nahestehenden Körper betrifft. Die Glykolyse im Blute aber ist eine leicht meßbare Größe, und die Angaben von Lépine, daß der Diabetiker und der pankreasdiabetische Hund eine Verminderung der Zuckerzerstörung im Blute haben, verdienen eine ausgedehntere klinische Prüfung. Embden [1]) und seine Schüler haben festgestellt, daß die Zuckerzerstörung in Leber, Muskel und Blut unter Bildung von Milchsäure einhergeht und Levene und Meyer [2]) haben dasselbe für die Kaninchenniere gefunden.

Nach O. Cohnheim [3]) enthalten die Muskeln ein glykolytisches Ferment, dessen volle Wirksamkeit erst nach Aktivierung durch einen aus dem Pankreas stammenden, kochbeständigen und in verdünntem Alkohol löslichen Körper eintritt. Eine entsprechende gleichzeitig erfolgte Beobachtung für die glykolytische Fähigkeit der Leber stammt von Rahel Hirsch [4]). Claus und Embden [5]) konnten den Befund von Cohnheim nicht bestätigen und meinen, daß bakterielle Verunreinigungen das positive Resultat herbeigeführt haben. Mit peinlichster Beachtung der Keimfreiheit durchgeführte Untersuchungen von Hall [6]) haben aber dasselbe Ergebnis gehabt wie die Experimente von Cohnheim. F. P. Knowlton und Starling [7]) haben gefunden, daß normale Herzen bei künstlicher Durchblutung Zucker verbrauchen, Herzen von pankreasdiabetischen Tieren aber nicht. Speist man ein normales Herz mit dem Blut eines diabetischen Tieres, so wird der Zuckerverbrauch ständig kleiner, steigt aber nach Zusatz von Pankreasextrakt. Das Herz eines pankreasdiabetischen Tieres aber hat bei der Durchströmung mit normalem Blute einen normalen Zuckerverbrauch. Diese Ergebnisse, die die Wichtigkeit des Pankreas für die Glykolyse darzutun schienen, konnten aber von Starling [8]) selbst nicht aufrecht erhalten werden. Eine Zerstörung von Zucker im tätigen Herzen findet gewiß statt (P. Neukirch und P. Rona [9])), sowie im Muskel überhaupt (Mc Guigan [10])). Eine Steigerung der Glykolyse im Muskelpreßsaft pankreasdiabetischer Hunde durch Pankreasextrakt konnten Mc Guigan und v. Heß [11]) in Übereinstimmung mit Starlings revidierten Versuchen am Herzen nicht finden. Wir sind also trotz der zahlreichen Versuche namhafter Forscher über die Natur des glykolytischen Fermentes, insbesondere über die aktivierende Rolle des Pankreas, noch

[1]) Biochem. Zeitschr. 45. 45. 1912.
[2]) Journ. of Biol. Chem. 15. 65. 1913.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. 390. 1903; 42. 402. 1904; 43. 547. 1905; 47. 253. 1906.
[4]) Hofmeisters Beitr. 4. 535. 1904.
[5]) Ebenda 6. 214. 343.
[6]) Amer. Journ. of Physiol. 18. 283. 1907.
[7]) Journ. of Physiol. 45. 146. 1912; Zentralbl. f. Physiol. 26. 169. 1912.
[8]) Journ. of Physiol. 47. 137. 1913.
[9]) Pflüg. Arch. 148. 285. 1912.
[10]) Amer. Journ. of Phys. 21. 334. 1908.
[11]) Ebenda 30. 341. 1912.

sehr im unklaren. Wenn man an die von Lesser ausgesprochene Meinung denkt (ähnliche Vorstellungen hat auch Warburg entwickelt), daß die Tätigkeit der Fermente mit der Organisation der Zelle aufs engste zusammenhängt, und wenn man berücksichtigt, daß die physikalisch-chemische Struktur der Zellen unter dem Einfluß des Nervensystems steht, so ergibt sich die Notwendigkeit mit der Übertragung der in herausgeschnittenen Organe, in autolysierenden Geweben oder gar in Preßsäften gewonnenen Ergebnisse auf das physiologische Geschehen sehr zurückhaltend zu sein.

Der Abbau des Zuckers geht stufenweise vor sich. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, daß nicht ein Ferment dabei tätig ist, sondern eine Kette von Fermenten, wie sie auch Levene [1]) bei dem Abbau der Nucleïnsäure, für den man früher nur ein Ferment, die Nuclease, annahm, gefunden hat.

Sehr zahlreiche Beobachtungen, von denen bereits einige berührt worden sind, sprechen dafür, daß ein frühes Produkt des Zuckers Milchsäure ist. Eine hohe Beweiskraft für diesen Vorgang kommt der Milchsäurebildung im tätigen Muskel zu (Berzelius, du Bois-Reymond).

Milchsäure, Lactacidogen und Muskelkontraktion.

Embden und seine Schüler [2]) haben eine reichliche Milchsäurebildung im Muskelpreßsaft gefunden, der kein Glykogen und so wenig Zucker enthielt, daß die Milchsäurebildung aus ihm nicht erklärt werden konnte. Da auch aus zugesetztem Zucker nicht Milchsäure gebildet wurde, so nehmen sie die Anwesenheit eines Stoffes an, der zwischen Zucker und Milchsäure steht, den sie Lactacidogen nennen. Da gleichzeitig mit der Milchsäurebildung ein Entstehen freier Phosphorsäure erfolgte, so ist es wahrscheinlich, daß das Lactacidogen eine Zuckerphosphorsäureverbindung ist. Embden meint, daß das Lactacidogen chemisch der Hexosediphosphorsäure nahe steht [3]) und daß es bei dem Kohlehydratabbau im Muskel dieselbe Rolle spielt, wie die Hexosediphosphorsäure bei der alkoholischen Gärung. Der Milchsäure liefernde Abbau des Zuckers beginnt also nach der Theorie von Embden wie die Zuckervergärung mit einer Synthese. Das Lactacidogen soll als Substanz von größter Zersetzlichkeit im Muskel vorgebildet liegen und durch den Übergang in saure Produkte (Milchsäure und Phosphorsäure) die Möglichkeit einer raschen Kontraktion (s. unten) geben. Mit dieser Anschauung befindet sich in Übereinstimmung, daß in der langsam arbeitenden Uterusmuskulatur Lactacidogen nicht gefunden werden konnte. Wenn auch aus älteren Untersuchungen eine gesteigerte Phosphorsäureausscheidung bei angestrengter Muskelarbeit bekannt ist, so ist die Beweisführung für die Phosphorsäureesternatur des Lactacidogens noch nicht beendet. Parnas und Wagner [4]) konnten einen Zusammenhang zwischen Glykogenschwund-Milchsäurebildung und Entstehung freier Phosphorsäure nicht

[1]) Journ. of Biol. Chem. **9**. 389. 1911; **12**. 337.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **93**. 1—145. 1914.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **98**. 181. 1917.
[4]) Biochem. Zeitschr. **61**. 387. 1914.

finden. Wohl aber sahen auch diese Autoren unter gewissen Bedingungen im Muskel eine Milchsäurebildung früher auftreten als den Glykogenschwund. Daß die Milchsäure nicht unmittelbar aus Zucker, sondern aus einer Vorstufe gebildet wird, kann also als gesicherte Tatsache gelten, wenn auch über die chemische Natur dieser Vorstufe (des Lactacidogens) eine völlige Klarheit noch nicht besteht. Diese Forschungen sind von großer Bedeutung für die Lehre vom Kohlehydratstoffwechsel und für das Verständnis der mit dem Kohlehydratabbau ursächlich zusammenhängenden Muskelkontraktion.

Von den zahlreichen Theorien der Muskelkontraktion [1]) hat durch die Arbeiten der letzten Jahre die von Engelmann zuerst ausgesprochene Ansicht, daß die Muskelverkürzung auf Quellung beruhe, so sehr an Boden gewonnen, daß sie den folgenden Ausführungen zugrunde gelegt werden soll. Engelmann hat gezeigt, daß quellungsfähige, faserige, einachsig-doppelbrechende Gebilde bei der Quellung sich in der Richtung der optischen Achse verkürzen, dicker werden und an Anisotropie abnehmen. Ebenso verhalten sich Muskelfibrillen bei der Erregung. Die Quellungsverkürzung kann in reversibler Weise durch Erwärmung und durch Ansäuerung gesteigert werden. Während man früher in der Vorstellung, daß der Muskel eine Wärmemaschine sei, die Erwärmung als das kontraktionsfördernde Mittel ansah, ist man mit der Entwicklung der Kolloidchemie zu der Auffassung gekommen, daß die Kontraktion eine unter dem Einfluß von Säure auftretende Quellung der Muskelfibrille sei. Insbesondere hat W. Pauli [2]) gezeigt, daß ein hydrophiles Kolloid mit steigender Säurekonzentration in reversibler Weise quillt bis zu einem Maximum, nach dessen Überschreitung eine Entquellung, bedingt durch eine Koagulation des Proteïns, eintritt. Diese Erscheinung ist ganz analog der Totenstarre des Muskels, die Herrmann die letzte Kontraktion des sterbenden Muskels genannt hat. Daß die Totenstarre wirklich durch Bildung von Säure (Milchsäure) herbeigeführt wird, sehen wir an der dem Jäger bekannten Erscheinung, daß gehetztes Wild, das bei der starken körperlichen Anstrengung viel mehr Milchsäure gebildet als verbrannt hat, nach dem Tode fast sofort in Totenstarre verfällt, die bei dem in größerer körperlicher Ruhe Gestorbenen erst allmählich durch die postmortale Milchsäureanhäufung entsteht.

Sorgt man durch Verbringen des Muskels in reinen Sauerstoff für bessere Verbrennungsbedingungen, so tritt die Starre überhaupt nicht ein und bereits bestehende geht zurück. Auch das mit Gliederschmerzen verbundene Gefühl der Muskelrigidität, das nach ungewöhnlichen körperlichen Anstrengungen auftritt, hat man für eine Folge der Einwirkung der Milchsäure auf den Kolloidzustand der Fibrillensubstanz gehalten.

Fletcher und Hopkins [3]) haben die Milchsäure als die Spannungs- oder Verkürzungssubstanz des Muskels bezeichnet. Das Freiwerden der Milchsäure ist kein oxydativer Vorgang, sondern ein mit einer posi-

---

[1]) R. Höber, Zeitschr. f. Elektrochemie. 19. 738. 1913.

[2]) Kolloidchemie der Muskelkontraktion, bei Th. Steinkopff. 1912.

[3]) Journ. of Physiol. 35. 247. 1907; Fletcher, Ebenda 28. 483. 1902; 47. 361. 19.

tiven Wärmetönung einhergehender Spaltungsprozeß. Die Arbeitsleistung des Muskels hat also nichts mit einer Verbrennung zu tun. Arbeit und Sauerstoffverbrauch lassen sich beim Froschherzen voneinander trennen. Auch bei Ausschluß von Sauerstoff ist das Herz für eine gewisse Zeit arbeitsfähig [1]). Der der Anspannungszeit entsprechende Teil der Wärmebildung ist unabhängig von der Anwesenheit von Sauerstoff. Der große Teil der Wärmetönung, der nach der Anspannungszeit kommt [2]), ist an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden, entspricht also einer Oxydationsreaktion. So wie die Kontraktion der Muskelfaser durch die Milchsäure erfolgt, so ist für die Restitution das Verschwinden der Milchsäure notwendig. Wenn dieser Vorgang auch nur bei Anwesenheit von Sauerstoff durch einen Oxydationsprozeß erfolgt, so darf daraus nicht auf eine einfache Verbrennung der Säure geschlossen werden. Fletcher hat einen Muskel in Stickstoffatmosphäre ermüdet und so eine Anhäufung von Milchsäure erzielt. Bei Überführung des Muskels in Sauerstoff verschwindet die Milchsäure unter Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe und Wärmebildung. Ermüdet man den erholten Muskel von neuem, so bildet er ebensoviel Milchsäure wie bei der ersten Arbeit. In der Restitutionsphase ist also die Milchsäure nicht verbrannt, sondern in eine Vorstufe (Lactacidogen) zurückverwandelt worden [3]). Der Muskel ist durch diesen Vorgang wie ein Akkumulator von neuem aufgeladen worden (Hill). Dieser Prozeß verbraucht Energie. Welche Stoffe oxydiert werden, um die für die Bildung des Lactacidogen aus Milchsäure notwendige Energie zu liefern, ist unbekannt. „Je nachdem zu diesem Zwecke Eiweiß, Fett oder Kohlehydrate verbrannt werden, wird der respiratorische Quotient ein verschiedener sein. Hiernach wäre die Tatsache, daß Muskelarbeit unter Verbrennung sehr verschiedenartiger Nahrungsstoffe erfolgen kann, keineswegs ein Beweis dafür, daß diese verschiedenen Substanzen sich selber an der spezifischen Arbeitsreaktion beteiligen. Eiweiß, Fett usw. sind vielmehr allem Anschein nach in diesem Falle gleichsam nur als verschiedenartiges Brennmaterial zu betrachten, das die Energie für eine ganz bestimmte endotherme Reaktion, eben die Zuckerbildung (oder Lactacidogenbildung) aus Milchsäure liefert.“ (Embden [4]).)

Auf welchem Wege verbrennt die Milchsäure und auf welchem Wege findet die rückläufige Synthese statt?

Rolle der Aldehyde im intermediären Zuckerstoffwechsel.

Parnas und Baer [5]) gehen von der allerdings nicht bewiesenen Voraussetzung aus, daß im Betriebsstoffwechsel nur exotherme Prozesse stattfinden, und meinen, daß eine Überführung von zwei Molekülen Milchsäure in ein Molekül Glucose nicht in Betracht komme, weil sie mit einem Energieaufwand von 25 Calorien pro Mol verbunden sei.

---

1) Weizsäcker, Pflüg. Arch. 147. 135. 1912.
2) A. Hill, Ergebn. d. Physiol. 15. 340. 1916.
3) A. Hill, Journ. of Physiol. 48. 10. 1914.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 93. 143. 1914.
5) Biochem. Zeitschr. 41. 386. 1912.

Parnas und Baer haben nach einer Reaktionsfolge gesucht, die den oxydativen energieliefernden Milchsäureabbau mit der Zuckerbildung vereinigen kann. Sie halten folgenden exothermen Verlauf, der pro Grammolekül 317 Calorien liefert, für möglich:

$$\underset{\text{Milchsäure}}{\begin{array}{l}CH_3\\|\\CHOH\\|\\COOH\end{array}} + O \rightarrow \underset{\text{Glycerinsäure}}{\begin{array}{l}CH_2OH\\|\\CHOH\\|\\COOH\end{array}} + O \rightarrow \underset{\beta\text{-Oxybrenztraubensäure}}{\begin{array}{l}CH_2OH\\|\\CO\\|\\COOH\end{array}} \text{ oder } \underset{\text{Halbaldehyd der Tartronsäure}}{\begin{array}{l}CHO\\|\\CHOH\\|\\COOH\end{array}} + H_2O \xrightarrow[\text{Spaltung}]{} \underset{\text{Glykolaldehyd}}{\begin{array}{l}CHO\\|\\CH_2OH\end{array}} + CO_2$$

$$3\begin{array}{l}CH_2OH\\|\\CHO\end{array} \xrightarrow[\text{Kondensation}]{} C_6H_{12}O_6$$

Parnas und Baer haben gezeigt, daß Glycerinsäure [1]) und Glykolaldehyd im Tierkörper bezw. in der durchbluteten Schildkrötenleber Zucker bezw. Glykogen bilden, und meinen mit Recht, daß „dieser Chemismus des Zuckerabbaus einen kraftliefernden oxydativen Prozeß darstellt, der für die abgebaute Glucose eine maximale Säuremenge intermediär entstehen und verschwinden läßt".

Ob der Zuckerabbau und die Zuckerrückbildung auf diesem Wege vor sich gehen, ist mit Sicherheit nicht zu sagen. Jedenfalls ist es ein möglicher Weg, gewiß aber nicht der einzige. Durch eine einfache Umlagerung kann aus Milchsäure Glycerinaldehyd entstehen und Embden [2]) und Parnas [3]) haben festgestellt, daß auch Glycerinaldehyd ein Zuckerbildner ist. Grube [4]) gibt an, daß sich aus Formaldehyd in der durchbluteten Schildkrötenleber Glykogen bildet. Wir stehen also der Tatsache gegenüber, daß drei Aldehyde als für den Zuckerab- und -aufbau wichtige Körper in Betracht kommen und können allen diesen Beobachtungen als gesichertes Ergebnis entnehmen, daß die Aldehydgruppe bei diesen Reaktionen die bedeutendste Rolle spielt.

Halten wir Umschau, wie in der Hand des Chemikers und in der Natur die Zuckerbildung vor sich geht, so haben wir zunächst zu konstatieren, daß aus dem Formaldehyd unter dem Einfluß von Kalkwasser durch Aldolkondensation eine süßschmeckende sirupöse Masse entsteht, die Verbindungen von der Formel $C_6H_{12}O_6$ (Formose) enthält. Nach einer Hypothese von Baeyer geht die Zuckerbildung in der Pflanze durch Reduktion des CO_2 zu Formaldehyd und durch nachfolgende Kondensation vor sich. E. Fischer hat aus zwei Molekülen Glycerinaldehyd eine Hexose (Acrose) dargestellt.

Die Zuckerbildung im Pflanzenreich erfolgt unter dem Einfluß des Lichtes, das absorbiert wird und bei Gegenwart von Mineralstoffen Substanzen von größter Reaktionsfähigkeit, insbesondere Aldehyde und Ketone bildet (C. Neuberg [5])). So entstehen aus Pflanzensäuren durch photochemische Spaltung Aldehyde und Ketone, die den Früchten das

---

[1]) Vgl. auch Ringer u. Lusk, Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 106. 1910.
[2]) Biochem. Zeitschr. 45. 1. 1912.
[3]) Zentralbl. f. Physiol. 26. 671. 1912.
[4]) Pflüg. Arch. 121. 636. 1908; 126. 585. 1909; 139. 428. 1911.
[5]) Biochem. Zeitschr. 13. 305. 1903.

Aroma und durch photochemische Synthese die Zucker geben. Je sonniger ein Jahr ist, um so weniger Säure, um so mehr Zucker und Aroma enthalten die Früchte (Benrath [1])). Diese photochemische Synthese hat Inghilleri [2]) im Experiment nachgemacht. Er hat eine Lösung von Formaldehyd und Oxalsäure fünf Monate lang im zugeschmolzenen Glas, dessen Alkali als Katalysator diente, dem Licht ausgesetzt und eine krystallinische Substanz erhalten, die alle Reaktionen einer in der Natur vorkommenden Ketohexose, der Sorbose, gab.

Unter dem Einfluß ultravioletten Lichtes sahen Pribram und Franke [3]) aus Formaldehyd Glykolaldehyd entstehen. Durch die stille Entladung, bei der ultraviolette Strahlen auftreten, erhielt Berthelot [4]) aus CO, CO_2 und H_2 Substanzen von Kohlehydratcharakter, und durch die gleiche Einwirkung W. Loeb [5]) bei Gegenwart von Alkali aus Kohlensäure und Formaldehyd einen zuckerartigen Stoff.

Durch diese Ergebnisse der chemischen und biochemischen Forschung ist die Beziehung der Aldehydgruppe zum Zuckerab- und -aufbau im Tierkörper auf den festen Boden eines allgemein gültigen Prinzips gestellt, und die Frage, ob einer der genannten drei Aldehyde oder der Acetaldehyd, oder, wie Dakin [6]) annimmt, das Methylglyoxal, ein Ketoaldehyd, als Zwischenkörper auftreten, ist als eine Sache zweiter Ordnung zu betrachten.

Die wichtigen Untersuchungen von Oswald Loeb [7]) haben gezeigt, daß die Aldehydgruppe, einem Tier fertig einverleibt oder in dem Tier aus Milchsäure gebildet, schwere Gefäßerkrankung, Arteriosklerose, verursacht. Damit gewinnt der intermediäre Zuckerstoffwechsel für ein wichtiges Gebiet der Pathologie eine neue ungeahnte Bedeutung, und es besteht die Aussicht, die Ätiologie dieser Erkrankung aus dunklen Begriffen auf eine exakte chemische Basis zu führen und damit der Therapie oder wenigstens der Prophylaxe neue Bahnen zu eröffnen.

Wir haben bisher Zucker- und Glykogenbildung aus Kohlehydraten, aber auch, bei der Betrachtung der Wiederbildung von Zucker aus seinen Zersetzungsprodukten, bereits eine Synthese aus Spaltstücken, die nicht mehr die Natur von Kohlehydraten haben, kennen gelernt.

Von der allergrößten Bedeutung ist nun die Frage, ob Zucker auch aus andern Stoffen der Nahrung und des Körpers entstehen kann und entsteht, insbesondere aus Eiweiß und Fett.

Zuckerbildung aus Eiweiß.

Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß [8]) ist in einer unendlichen Reihe von Arbeiten untersucht worden. Die Schwierigkeit der Methodik brachte es mit sich, daß eine völlige Einigung in dieser Frage

---

[1]) Zeitschr. f. physikal. Chem. 74. 1910. Annal. d. Chem. 382. 1911.
[2]) Biochem. Zentralbl. 11. Nr. 1376.
[3]) Sitzungsber. d. Wien. Akad. 71. IIb. 1912.
[4]) C. R. d. s. de l'acad. des sciens. 126. 1898; 131. 1900.
[5]) Biochem. Zeitschr. 43. 434. 1912.
[6]) Dakin u. Dudley, Journ. of Biol. Chem. 15. 127. 1913.
[7]) Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 1819. Durch O. Loebs frühen Tod in extenso unveröffentlicht gebliebene große Versuchsreihen.
[8]) Vgl. L. Langstein, Ergebn. d. Physiol. 1. 63. 1902; 3. 1, 453. 1904.

erst vor kurzem erzielt worden ist. Die Wege zur Lösung dieses Problems sind im wesentlichen:

1. Herbeiführung eines Glykogenschwundes durch Hunger, Muskelarbeit, Strychninkrämpfe, Fütterung von kohlehydratfreier Nahrung und Prüfung des Glykogenbestandes. Bei diesem Verfahren sind aber die Einwände von Ed. Pflüger zu beachten, daß die Versuchstiere trotz gleicher Vorbehandlung sehr große Schwankungen ihres Glykogengehalts zeigen, so daß die Frage, ob Restglykogen oder neugebildetes nicht immer klar beantwortet werden kann,
2. Glykogenbildung in der überlebenden durchbluteten Leber (am besten des Kaltblüters), deren Anfangsglykogengehalt man durch Analyse eines Leberlappens feststellen kann.

   Diese Methode ist sicherlich die beste. Aber sie bietet größere technische Schwierigkeiten und ist zum Studium der Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß nicht in großem Umfange verwandt worden.
3. Beobachtungen an Patienten mit Diabetes melitus und an Tieren mit Pankreasdiabetes und Phlorrhizinglykosurie. Bedingung ist Konstanz der Zuckerausscheidung, die man bei mit Phlorrhizin vergifteten Hunden nach dem Verfahren von Cremer[1]) mit einiger Sicherheit erzielen kann. Fraglich bleibt, ob eine Mehrausscheidung von Zucker nach Verabreichung der zu prüfenden Substanz, sogenannter Extrazucker, auf einer Zuckerbildung oder auf einer Reizwirkung beruht. Von besonderer Wichtigkeit für die Erkenntnis der chemischen Zusammenhänge ist die Beobachtung des Verhältnisses der Zucker- (bezw. der Gesamtkohlenstoff-)ausscheidung zur Stickstoffausscheidung (Minkowski[2])).

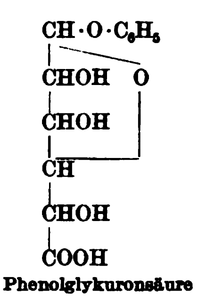
Wir können auf die Entwicklung der Lehre der Zuckerbildung aus Eiweiß, die bis auf Claude Bernard zurückreicht, nicht ausführlich eingehen. Von den älteren Versuchen seien nur die wichtigsten erwähnt. In sehr geistvoller Weise hat Wolfberg[3]) darauf hingewiesen, daß Muskelarbeit nicht mit einer Steigerung des Eiweißumsatzes, sondern nur mit einer stärkeren Verbrennung N-freier Stoffe, insbesondere der Kohlehydrate, einhergehe. Da bei reiner Eiweißnahrung der Organismus dauernd imstande bleibt, Arbeit zu leisten, so schloß Wolfberg, daß N-freie Stoffe sich aus dem Eiweiß ständig abspalten, im Muskel anhäufen und bei vermehrter Arbeitsleistung verbrannt werden. Einen originellen Weg hat Thierfelder[4]) beschritten. Ein normales Oxydationsprodukt des Zuckers ist die Glykuronsäure, die in glykosidartiger Bindung mit Phenol, Campher u. a. im Harn ausgeschieden wird.

$$\begin{array}{c} CHO \\ | \\ (CHOH)_4 \\ | \\ COOH. \end{array}$$

---

[1]) Zeitschr. f. Biol. 29. 256. 1892; vgl. Lusk, Zeitschr. f. Biol. 36. 82. 1898; 42. 31. 1901.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31. 97. 1893.
[3]) Zeitschr. f. Biol. 12. 277. 1876.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. 163. 1886.

Nach Emil Fischer, der die Konstitution der Glykuronsäure auf dem Wege der Synthese aufgedeckt hat, tritt zunächst die Besetzung an der labilen Aldehydgruppe und erst später die Oxydation der endständigen Alkoholgruppe ein. Die so entstandenen Körper, z. B.:



Phenolglykuronsäure

sind durch Säuren und durch glykosidspaltende Fermente (Emulsin) zerlegbar.

Wichtig für den Arzt ist, daß es auch gepaarte Glykuronsäuren im Harn gibt, die beim Erwärmen mit Alkali, z. B. bei der Anstellung einer Zuckerreduktionsprobe, gespalten werden, wobei dann die freie Säure reduzierend wirkt und eine Glykosurie vortäuschen kann. Einen solchen Fall teilt Abderhalden [1]) mit, einen zweiten haben wir selbst nach dem Gebrauch einer größeren Zahl von Formaminttabletten (Menthylglykuronsäure) beobachtet. Durch die Untersuchung der Drehung vor und nach der Säurespaltung (gepaarte Glykuronsäuren drehen links, freie rechts), der Gärung und der Farbenreaktionen (Naphthoresorcinreaktion nach Tollens) ist eine Klärung des Falles leicht ausführbar.

Thierfelder hat die Glykuronsäurebildung nach Darreichung von Campher und Amylalkohol bei durch Hunger glykogenfrei gemachten Tieren untersucht und positiv gefunden.

Fütterungsversuche mit Eiweiß nach langem Hungern und Untersuchungen am pankreasdiabetischen und phlorrhizinglykosurischen Hund sind in großer Anzahl gemacht worden. Nicht allen kommt die gleiche Beweiskraft zu, wie z. B. dem Versuch von Lüthje [2]), dessen pankreasdiabetischer Hund bei kohlehydratfreier Eiweißnahrung viermal soviel Zucker ausschied, als aus seinem nach Pflüger berechneten maximalen Glykogenbestand möglich war.

Ein Versuch von Lüthje sei kurz mitgeteilt:

Ein pankreasloser Hund von 5,8 kg Gewicht schied in 25 Tagen bei Fütterung mit Nutrose (Caseïn) 1176 g Glucose aus. Der Glykogenbestand zu Beginn des Versuches konnte höchstens 232 g betragen. Es mußten also 944 g Zucker neu entstanden sein.

Ed. Pflüger [3]), der die Zuckerbildung aus Eiweiß lange Zeit energisch bestritten hat, hat das Resultat von Lüthje in der letzten großen

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 85. 92. 1913.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 79. 498. 1904; Pflüg. Arch. 106. 160. 1904.
[3]) Pflüg. Arch. 80. 201. 1910.

Arbeit seines Lebens bestätigt. Er hat außerdem Hunde mit großen Mengen von Kabliaufleisch, das sehr arm an Glykogen ist, ernährt und in Leber und Muskeln dieser Hunde so große Anhäufungen von Glykogen gefunden, daß eine Neubildung von Zucker aus Eiweiß oder aus Fett stattgefunden haben mußte. Es lag die Möglichkeit vor, daß bei so starker Eiweißzufuhr der Stoffwechsel vom Eiweiß allein bestritten und das so gesparte Fett des Körpers in Glykogen übergeführt würde. Da aber in Kontrollversuchen, die Pflüger und Junkersdorf[1]) anstellten, bei reiner Fettnahrung die Leber an Glykogen verarmte, so besteht der Schluß zu Recht, daß bei überreicher Eiweißnahrung aus Eiweiß Glykogen entsteht.

Beweismaterial für diese so wichtige Tatsache ergeben auch Beobachtungen des Gesamtstoffwechsels bei reichlicher Eiweißnahrung nach längerem Hunger. Es zeigte sich, daß durch Harn und Respiration weniger Kohlenstoff abgegeben wurde als der ausgeschiedenen Stickstoffmenge entsprach, daß also eine Retention von kohlenstoffhaltigen Komplexen, die Kohlehydrat oder Fett sein konnten, stattgefunden hatte. In Übereinstimmung mit den Versuchen von Hirsch und Rolly[2]) und Rolly[3]), die eine Glykogenbildung im hungernden glykogenarmen Tier beobachtet haben, haben Pflüger und Junkersdorf gesehen, daß Hunde nach einer Hungerperiode von sieben Tagen und nach einer Injektion von 1 g Phlorrhizin an den drei letzten Tagen, sieben Stunden nach der letzten Phlorrhizingabe, unter 0,1% Glykogen in der Leber enthalten. Wartet man aber 24 Stunden, so ist der Glykogengehalt weit höher (bis 1,1%).

Diese durch die genannten Ergebnisse und viele andere, die nicht sämtlich zitiert werden können, gesicherte Tatsache der Zuckerbildung aus Eiweiß, ist von allen Ärzten, die Diabetiker exakt beobachtet haben, kaum je bezweifelt worden. Wenn in einem schweren Diabetes bei extremer Abmagerung, also auch bei starker Glykogenverarmung, trotz strenger Diät dauernd große Mengen Zucker (100—150 g) ausgeschieden werden, und wenn die Zuckerausscheidung von der Höhe der Eiweißzufuhr abhängig ist, so ist auch hiermit die Zuckerbildung aus Eiweiß bewiesen.

Die nächste Frage betrifft die quantitativen Gesetzmäßigkeiten. Wieviel Zucker kann sich aus Eiweiß bilden? Minkowski[4]) hat gefunden, daß im Pankreasdiabetes der Hunde bei Fleischfütterung Harnzucker : Harnstickstoff (D : N) im Verhältnis 2,8 : 1 stehen. Minkowski nahm an, daß in dieser konstanten Zahl das Verhältnis Ausdruck findet, in dem im Organismus die Zuckerbildung aus Eiweiß vonstatten geht. Voraussetzung dieser Annahme ist, daß kein Zucker verbrannt wird. Für die Phlorrhizinglykosurie fanden Stiles und Lusk[5]) einen Quotienten D : N = 3,65 : 1. Beim Diabetes melitus, bei dem die

---

[1]) Pflüg. Arch. 80. 201. 1910.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78. 380. 1903.
[3]) Ebenda 83. 107. 1905.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31. 97. 1893.
[5]) Amer. Journ. of Physiol. 10. 67. 1903. Vgl. auch Lusk, Ernährung und Stoffwechsel bei J. F. Bergmann, Wiesbaden 1910.

Voraussetzung, daß Zucker nicht verbrannt wird, nicht unbestritten ist, schwankt D : N in sehr weiten Grenzen von 0,01 : 1 bis 12,2 : 1. Wir sind also für die Feststellung der quantitativen Beziehungen auf das Experiment am Tier und auf Berechnungen angewiesen. Pflüger und Junkersdorf[1]) berechnen die maximale Menge Zucker, die aus Eiweiß entstehen kann, in folgender Weise:

100 g Eiweiß enthalten 16 g N und 51,8 g C.
Der N wird als Harnstoff ausgeschieden.
16 g N = 34,3 g Harnstoff mit 6,8 g C.
Für die Zuckerbildung bleiben 45 g C = 112 g Glucose.

Es ist also $\frac{D}{N} = \frac{112}{16} = 7.$

Es können also im Maximum aus 100 g Eiweiß 112 g Glucose entstehen.

Bei dem Diabetes des Menschen die Größe der Zuckerbildung aus Eiweiß festzustellen, ist, abgesehen von der Frage der Zuckerverbrennung, auch darum schwierig, weil in solchen Fällen erhebliche Stickstoffretentionen vorkommen. So hat Rumpf[2]) eine Retention von 210 g N in drei Wochen, Lüthje[3]) eine solche von 395 g in 38 Tagen und Falta[4]) von 228 g in sechs Wochen beobachtet. Wir selbst[5]) sahen Stickstoffretentionen an den Tagen positiver Zuckerbilanz, so daß die Annahme nahe liegt, daß der Stickstoff mit Zucker oder seinen Abbauprodukten (Milchsäure) eine Synthese zu Aminosäuren eingeht. Lüthje (und Murlin) hat an die Bildung von Aminozucker gedacht. Nach den an anderer Stelle mitgeteilten Versuchen von Knoop[5]) und Embden[6]) ist aber eine Neubildung von Aminosäuren zum mindesten als möglich anzusehen.

Wenn wir jetzt die chemischen Vorgänge bei der Zuckerbildung aus Eiweiß betrachten, so ist zunächst zu bemerken, daß das Eiweißmolekül präformierten Zucker enthalten kann, der mit dem aus dem Chitin dargestellten Chitosamin, einem α-Aminozucker, identisch ist.

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ (CHOH)_3 \\ | \\ CHNH_2 \\ | \\ CHO \end{array}$$

Glykosamin

Dieses Glykosamin macht in manchen Eiweißarten (z. B. dem Mucin) $^1/_3$ des Moleküls aus, in andern ist es in viel geringerer Menge enthalten, im Casein fehlt es gänzlich. So wahrscheinlich es war, in diesem

---

[1]) Pflüg. Arch. 80. 201. 1910.
[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1899. S. 185. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 40.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. 39. 397; 42. 225.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. 61. 297. 1907.
[5]) l. c. S. 35.
[6]) l. c. S. 35.

Aminozucker ein Bindeglied zwischen Kohlehydrat und Aminosäuren gefunden zu haben, so war es doch ohne allen Zweifel, daß der Glykosamingehalt des Eiweißes nicht ausreichte, die in den genannten Versuchen gefundene Zuckerbildung aus Eiweiß zu erklären. Überraschenderweise zeigte es sich, daß das Glykosamin überhaupt nicht im Tierkörper Glucose oder Glykogen ergibt.

Es müssen also die Aminosäuren imstande sein in Zucker überzugehen. So verschieden auch der Bau dieser Körper ist, und so kompliziert der Weg dieser Umwandlung zu sein scheint, so ergeben sich doch keine großen Schwierigkeiten, wenn man erwägt, daß sich Zucker aus Formaldehyd, aus Glykolaldehyd und aus Milchsäure bilden kann. Formaldehyd und Glykolaldehyd als intermediäre Produkte des Aminosäurenabbaus sind nicht bekannt, aber es ist sehr wohl möglich, daß beim Aufbau und demnach auch beim Abbau der Aminosäuren die reaktionsfähige Aldehydgruppe auftritt. Dakin [1]) meint, daß Alanin durch Desaminierung und eine intramolekulare Oxydation und Reduktion in Methylglyoxal übergeht, dem wir bei dem Abbau des Zuckers durch die Hefe bereits begegnet sind. Sicher ist aber, daß aus Alanin Milchsäure (bezw. Brenztraubensäure) wird (Neuberg und Langstein [2])), deren Übergang in Zucker ohne jeden Zweifel ist. Und da in allen Aminosäuren mit Ausnahme des Glykokolls Alanin enthalten ist, so ist es nur notwendig eine Sprengung der Aminosäurenmoleküle zwischen dem β- und γ-Kohlenstoffatom anzunehmen, um eine zuckerliefernde Kette von 3 C-Atomen zu erhalten. Am einfachsten scheinen die Verhältnisse bei dem Lysin zu liegen, dessen Kohlenstoffskelett mit dem des Zuckers identisch ist.

$$\begin{array}{l} CH_2\cdot NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH\cdot NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Lysin

Ringer und Lusk [3]) fanden am hungernden Phlorrhizinhund, daß Glykokoll und Alanin quantitativ mit ihrem ganzen C in Zucker übergehen. Bei Eingabe von 20 g Asparaginsäure

$$\begin{array}{rl} & COOH \\ & | \\ \beta & CH_2 \\ & | \\ \alpha & CH\cdot NH_2 \\ & | \\ & COOH \end{array}$$

[1]) Journ. of Biol. Chem. 14. 555. 1913; 15. 177. 1913.

[2]) Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin 1902/03. 16. 119. Ringer, Fränkel u. Jonas, Journ. of Biol. Chem. 15. 145. 1913.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 106. 1910; Journ. of Biol. Chem. 12. 511. 1912; 14. 525. 1913; 15. 145. 1913; 17. 107. 1914.

fanden sie 12,42 g Extrazucker, was einer Verwertung von 3 C für die Zuckersynthese entspricht. Auch von der Glutaminsäure

$$\begin{array}{l} \quad COOH \\ \quad | \\ \gamma\ CH_2 \\ \quad | \\ \beta\ CH_2 \\ \quad | \\ \alpha\ CH \cdot NH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array}$$

fanden sie eine Zuckervermehrung, die auf eine Verwendung von drei C-Atomen schließen ließ.

Ebenso geht Leucin in Zucker über. In Analogie mit den anderen Aminosäuren ist wohl auch hier eine Sprengung zwischen β- und γ-C-Atom anzunehmen, so daß zwei Ketten von je drei Kohlenstoffatomen entstehen.

$$\begin{array}{l} CH_3\ CH_3 \\ \quad \diagdown \diagup \\ \gamma\ CH \\ \cdots\cdots | \cdots\cdots \\ \beta\ CH_2 \\ \quad | \\ \alpha\ CHNH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array}$$

Leucin

Fr. Müller [1]) hat darauf hingewiesen, daß durch Einwirkung von Kalkhydrat auf Traubenzucker die Saccharinsäure entsteht, deren Kohlenstoffgerüst auch das des Leucins ist. Aminierung am α-C-Atom ergibt die Tetraoxyaminocapronsäure, die, wie folgende Formeln zeigen, dem Leucin nahesteht, so daß eine Zuckerbildung aus Leucin auf der Umkehr dieses Weges nicht ausgeschlossen erscheint.

$$\begin{array}{cccc} COOH & CH_2OH & CH_2OH & CH_2OH \\ | & | & | & | \\ CHNH_2 & CHNH_2 & CHOH & CHOH \\ | & | & | & | \\ CH_2 & CHOH & CHOH & CHOH \\ | & | & | & | \\ CH & CHOH & COH & CHOH \\ \diagup \diagdown & \diagup \diagdown & \diagup \diagdown & | \\ CH_3\ \ CH_3 & CH_3\ \ COOH & CH_3\ \ COOH & CHOH \\ & & & | \\ & & & CHO \end{array}$$

Leucin	Tetraoxyamino-capronsäure	Saccharinsäure	Traubenzucker

Einen anderen Weg der Entstehung eines Eiweißbausteines aus Kohlehydrat haben Windaus und Knoop [2]) gefunden. Bei der Zersetzung von Traubenzucker mit Zinkhydroxydammoniak bildet sich Methyl-

---

[1]) Zit. nach L. Langstein, Ergebn. d. Physiol. 3. 473. 1904.
[2]) Berl. Ber. 38. 1166. 1905.

imidazol. Als Zwischenprodukte kommen Formaldehyd, Acetaldehyd und Methylglyoxal in Betracht, die auch bei der Zersetzung von Rhamnose gefunden wurden [1]). Der Prozeß verläuft nach folgender Gleichung:

$$\begin{array}{c} CH_3\cdot CO \\ | \\ CHO \end{array} + \begin{array}{c} NH_2 \\ \\ NH_2 \end{array} + HCHO = \begin{array}{l} CH_3\cdot C - NH \\ \quad \| \\ \quad CH - N \end{array}\!\!\!\!>CH + 3\,H_2O$$

Methylglyoxal Formaldehyd 4-(5)-Methylimidazol

Tyrosin geht nicht in Zucker über. Mit diesem Chemismus des Abbaus der Aminosäuren sind die Möglichkeiten der Zuckerbildung durchaus nicht erschöpft. Es muß nicht immer als Zwischenkörper Milchsäure oder Brenztraubensäure entstehen. Die Zahl der Möglichkeiten und Wege zeigt folgende Tabelle.

Zucker- bezw. Glykogenbildung ist möglich aus folgenden Substanzen.

1. Alkohole.

Propylalkohol	(Höckendorf [2]), Ringer und Lusk [3])).
Isobutylalkohol	(Ringer, Fränkel und Jonas [4])).
Propylenglykol	(Cremer [5])).
Glycerin	(Cremer, Höckendorf [2]) u. a.).

2. Aldehyde.

Formaldehyd	(Grube [6])).
Glykolaldehyd	(Parnas und Baer [7]), J. Smedley [8])).
Glycerinaldehyd	(Embden [9]), Parnas [10]), J. Smedley [8])).
Methylglyoxal	(Dakin und Dudley [11])).

3. Fettsäuren.

Propionsäure	(Ringer [12]), vgl. dagegen Baer u. Blum [13])).
Isobuttersäure	(Ringer, Fränkel und Jonas [4])).
n-Valeriansäure	(Ringer und Jonas [14])).
Isocapronsäure	(Ringer, Fränkel und Jonas [4])).
n-Heptylsäure	(Ringer und Jonas [14])).

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 92. 276. 1914.
2) Biochem. Zeitschr. 28. 281. 1909.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 106. 1910.
4) Journ. of Biol. Chem. 14. 525. 1913.
5) Münch. med. Wochenschr. 1902. 944.
6) Pflüg. Arch. 121. 636. 1908, 126. 585. 1909; 139. 428. 1911.
7) Biochem. Zeitschr. 41. 386. 1912.
8) Journ. of Physiol. 44. 203. 1912.
9) Biochem. Zeitschr. 45. 1. 1912.
10) Zentralbl. f. Physiol. 26. 671. 1912.
11) Journ. of Biol. Chem. 14. 555. 1913.
12) Journ. of Biol. Chem. 12. 511. 1912.
13) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 55. 89. 1906: 59. 321. 1908; 62. 129. 1910.
14) Journ. of Biol. Chem. 12. 511. 1912.

Malonsäure	(Ringer und Jonas[1])).
Bernsteinsäure	(Ringer, Fränkel und Jonas[2])).
Milchsäure	
Apfelsäure	(vgl. dagegen Baer und Blum[3])).
Glycerinsäure	(Ringer und Lusk[4]), Parnas und Baer[5]), Embden[6])).
Brenztraubensäure	(P. Mayer[7]), Dakin und Janney[8]), Ringer, Fränkel und Jonas[9])).
Die bereits im Text erwähnten Aminosäuren.	
Cystin	(M. Cremer[10])).
Asparagin	(Embden und Salomon[11]), Ringer und Lusk[4])).

Diese Ergebnisse sind zum größten Teil durch Versuche am Phlorrhizinhund gewonnen. Die diesen Versuchen gegebene Deutung ist unter der Voraussetzung richtig, daß die Substanzen nicht eine Reizwirkung auf die Zuckerbildung ausüben. Versuche, die Zuckerbildung aus Glykokoll, Alanin und Leucin durch Zunahme des Glykogens in der durchbluteten Schildkrötenleber nachzuweisen, sind negativ ausgefallen (Grube[12])).

Zuckerbildung aus Fett.

Weniger gesichert als die Zuckerbildung aus Eiweiß ist die aus Fett. Daß Kohlehydrate im Tierkörper mit großer Leichtigkeit und in großem Umfange in Fett übergehen, ist bekannt. Nach dem Prinzip der reversiblen Reaktionen muß man auch den umgekehrten Prozeß für möglich halten. Die Beweisführung stößt aber auf große Schwierigkeiten. Sichergestellt ist eine solche Umwandlung im Pflanzenreich (Fürth[13])). Die Fette bestehen aus Glycerin und Fettsäuren und diese beiden Bestandteile müssen gemäß ihrer verschiedenen chemischen Konstitution gesondert betrachtet werden. Der Übergang von Glycerin in Zucker ist ohne Zweifel (s. oben). Kremer hat das vermittels der Phlorrhizinglykosurie, Lüthje an pankreaslosen Hunden gezeigt.

Ein Hund von 15 kg Gewicht und einem maximalen Glykogenbestand von 600 g = 664 g Zucker scheidet bei Fütterung von Eiweiß und Glycerin 1408 g Zucker aus. Es war also eine Neubildung von Zucker im Betrage von mindestens 744 g erfolgt, von denen entsprechend der N-Ausscheidung von 209 g 630 aus dem Zucker stammten. Der Rest mußte aus Glycerin entstanden sein (Lüthje).

---

1) Journ. of Biol. Chem. 12. 511. 1912.
2) Journ. of Biol. Chem. 14. 525. 1913.
3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 55. 89. 1906; 59. 321. 1908; 62. 129. 1910.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 106. 1910.
5) Biochem. Zeitschr. 41. 386. 1912.
6) Biochem. Zeitschr. 45. 1. 1912.
7) Biochem. Zeitschr. 40. 441. 1912.
8) Journ. of Biol. Chem. 15. 177. 1913.
9) Journ. of Biol. Chem. 15. 145. 1913.
10) Sitzungsber. d. Ges. f. Physiol. 29. Nov. 1912.
11) Hofmeisters Beitr. 6. 63. 1905.
12) l. c.
13) Hofmeisters Beitr. 4. 430. 1903.

Zur Beobachtung der Zuckerbildung aus Fetten und höheren Fettsäuren hat man am Phlorrhizintier Versuche gemacht, die nicht zu klaren Resultaten geführt haben. Gelegentlich wurde eine Vermehrung, bisweilen aber auch eine Verminderung der Zuckerausscheidung gesehen. Bei der Beurteilung solcher Versuche ist, wie Magnus-Levy hervorhebt, zu beachten, daß Fettzufuhr nicht identisch mit Fettverbrennung ist. Das Fett ersetzt nur das verbrannte Körperfett oder spart die entsprechende Menge. Ein Überschuß wird in den Depots abgelagert und eine wesentliche Steigerung des Umsatzes tritt nicht ein. Wenn aber das Fett beim diabetischen Tier Eiweiß vor der Verbrennung schützt, so bewirkt der geringere Eiweißumsatz eine geringere Zuckerbildung, die eine Entstehung von Zucker aus Fett verdecken kann. Pflüger und Junkersdorf[1]) haben bei Phlorrhizinhungerhunden nach Schmalz eine im Verhältnis zur Eiweißzersetzung so hohe Zuckerausscheidung $\left(\frac{D}{N} = 19{,}7 \text{ bezw. } 14{,}6\right)$ gesehen, daß sie damit die Entstehung von Zucker aus Fett für bewiesen halten. Nach Gr. Lusk[2]) ist aber die Art der Berechnung dieser Versuche eine irrige. Ähnliche Beobachtungen sind auch in vereinzelten Fällen bei schwerem Diabetes des Menschen gemacht worden. So berichten aus der Klinik Noordens Bernstein, Bolaffio und Westenryk[3]) über einen Fall, dessen Quotient $\frac{D}{N}$ nach Abzug der Kohlehydrate der Nahrung 10 : 1 war. Da in diesem Falle 86% des N als Ammoniak ausgeschieden wurden, so war noch mehr C für die Zuckerbildung disponibel, als dem oben mitgeteilten Maximalwerte Pflügers entspricht. Die Zuckerbildung aus Eiweiß würde also in diesem Falle einen Quotienten D : N = 7,91 : 1 ergeben. Da dieser Patient aber täglich bis zu 60 g β-Oxybuttersäure ausschied, die, wie wir später sehen werden, zum Teil aus Aminosäuren gebildet wird, so konnte nicht der ganze Eiweißkohlenstoff in Zucker übergegangen sein. Es mußte also hier noch eine andere Kohlehydratquelle vorliegen, für die nur das Fett und da dessen Glyceringehalt zur Deckung des Betrages nicht ausreicht, auch die höheren Fettsäuren in Betracht kommen. Die Bedenken, die gegen die Verwertung des Quotienten $\frac{D}{N}$ bestehen, sind oben erwähnt. Es kann einmal durch N-Retentionen der wahre Eiweißumsatz unerkannt bleiben und der Nenner des Quotienten zu klein ausfallen; sodann kann die Größe der Zuckerbildung aus der Größe der Zuckerausscheidung nur dann eindeutig hervorgehen, wenn der Diabetes ein maximaler, d. h. überhaupt kein Zucker verbrannt wird. Das ist aber mit Sicherheit zum mindesten bei dem menschlichen Diabetes nicht der Fall.

Man hat auch versucht, diese Vorgänge im intermediären Stoffwechsel aus dem Verhalten des respiratorischen Quotienten zu errechnen. Bei der Verbrennung der Kohlehydrate, die O und H im selben Ver-

---

1) l. c. S. 124.
2) Ergebn. d. Physiol. 12. 369. 1912.
3) Zeitschr. f. klin. Med. 66. 378. 1908.

hältnis wie das Wasser enthalten, ist das Verhältnis der ausgeschiedenen Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff $\frac{CO_2}{O_2} = 1$. Je sauerstoffärmer ein Nahrungsmittel ist, um so mehr Sauerstoff wird gebraucht, um so größer wird also der Divisor und um so kleiner der Quotient. Daher ist für Fett $\frac{CO_2}{O_2} = 0{,}7$, für Eiweiß $= 0{,}8$. Wird nun aus diesen sauerstoffarmen Substanzen Zucker gebildet, so muß Sauerstoff aufgenommen werden, da die Gruppe $-CH_2-$ in die Gruppe $-CHOH-$ übergehen muß. Und wird der Zucker nicht verbrannt, so muß die CO_2-Ausscheidung abnehmen, also der respiratorische Quotient noch kleiner werden. Pflüger[1]) hat für Fälle von schwerem Diabetes einen Quotienten von 0,6 gefunden.

Da aber die Zuckerbildung aus Eiweiß für den respiratorischen Quotienten die gleiche Folge haben muß, da auch die Aminosäuren die $-CH_2$-Gruppe enthalten, so ist aus diesen Betrachtungen für die Beweisführung der Kohlehydratentstehung aus Fett nichts gewonnen, ganz abgesehen von der Unsicherheit, die der Berechnungsmethode anhaftet und der Komplikation, die durch die Bildung der Acidosekörper gegeben ist.

Fett und Kohlehydrate beeinflussen den Eiweißstoffwechsel in sehr verschiedener Weise; die Kohlehydrate sind den Fetten als Eiweißsparer weit überlegen. Wenn das Fett bei seinem oxydativen Abbau in Zucker überginge, so wäre diese verschiedene Wirksamkeit schwer zu verstehen. Die Auffassung, daß der Muskel als unmittelbare Energiequelle nur den Zucker benutzen kann, ist nicht streng bewiesen. Mit dieser Kenntnis wäre auch die Zuckerbildung aus Fett völlig gesichert. Wir wissen, daß im Hunger das Fett zur Aufrechterhaltung des Betriebsstoffwechsels in beträchtlichem Umfange herangezogen wird, daß eine große Fettwanderung aus den Fettlagern nach der Leber einsetzt, und daß die Leber gewaltige Mengen Fett aufstapelt (G. Rosenfeld[2])). Ob sie das allerdings tut, um das Fett in Zucker umzuwandeln, wissen wir nicht. Und an diesem entscheidenden Punkt hört auch bei der Betrachtung des Problems von dieser Seite die Sicherheit der Beweisführung auf.

Zu einer klaren Entscheidung der Zuckerbildung aus Fett reicht unser Wissen nicht aus. Die Möglichkeit eines solchen Prozesses ist nicht zu bestreiten. Für die weit überwiegenden Fälle von menschlichem Diabetes ist er aber sicher ohne wesentliche Bedeutung.

Neuntes Kapitel.

Zuckerstoffwechsel II.

Nachdem wir die Quellen des Zuckers kennen gelernt haben und die Schicksale, die das Kohlehydrat im Körper erfährt, nähern wir uns der Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels beim Menschen und kommen zuerst zu dem prägnantesten Symptom, der Glykosurie.

[1]) Pflüg. Arch. 108. 473. 1903.
[2]) S. Kapitel: Die Fette. S. 159.

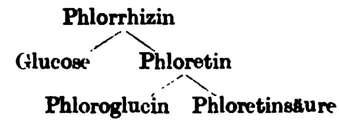
Die Glykosurie.

Die normale Niere hat die Eigenschaft, den Übertritt zahlloser Körper aus dem Blut in den Harn zu vermitteln. Sie verhält sich dabei verschieden gegenüber den Stoffen, die normale Bestandteile des Blutes sind und gegenüber körperfremden Stoffen. Die letzteren eliminiert sie vollständig, während sie für jeden harnfähigen Stoff, der zum Blut gehört, auf einen in ganz engen Grenzen schwankenden Schwellenwert eingestellt ist, unterhalb dessen eine Sekretion nicht mehr stattfindet. So hält das Blut das Chlorion in annähernd konstanter Konzentration unbedingt fest. Sehr beachtenswert ist aber, daß die Niere bereits zu sezernieren beginnt, wenn der normale Blutwert auch nur um ganz geringe Grade überschritten wird. Und eine so geringe Steigerung der Konzentration des Chlorions im Blut bewirkt nicht nur eine einfache Diffusion, sondern ist imstande, eine erhebliche Konzentrierungsreaktion in der Niere auszulösen. Die Niere ist also gegenüber dem Chlorion von ihrem Schwellenwert ab ganz außerordentlich empfindlich. Ein solcher Schwellenwert besteht auch in der Norm gegenüber dem Blutzucker. Ein normaler oder subnormaler Blutzuckerwert bedingt keine Sekretions- oder gar Konzentrationsreaktion in der Niere. Steigt der Blutzuckergehalt, so kann eine solche Reaktion statthaben; aber die Grenze ist hier im Gegensatz zum Chlorion weniger scharf, und individuelle Unterschiede, die wir beim Chlorion nicht kennen, spielen eine große Rolle. Die Niere ist also gegenüber dem Blutzucker weniger empfindlich. Sie wird es aber unter dem Einfluß von Giften, zu denen Chrom- und Uransalze, Sublimat und Cantharidin gehören. Bei diesen Intoxikationen ist die Änderung der Blutzuckernierenbeziehung vergesellschaftet mit einer Reihe anderer Funktionsänderungen der Niere.

Die Phlorrhizinglykosurie.

Einen spezifischen Einfluß auf die Durchgängigkeit der Niere für Zucker übt das Phlorrhizin aus, dessen glykosurische Wirkung Mering [1]) (1886) entdeckt hat.

Das Phlorrhizin ist ein Glykosid, das in der Rinde und besonders in der Wurzelrinde von Apfel-, Birn-, Kirsch- und Pflaumenbäumen enthalten ist. Durch Säuren wird es nach folgendem Schema gespalten:



Phloretin und Phlorrhizin sind wirksam.

Nach der Einverleibung von Phlorrhizin wird der Harn sehr reich an Zucker, während der Blutzuckergehalt gleichzeitig abnimmt. Diese zuerst von Mering gefundene, dann von vielen anderen bestätigte Tat-

[1]) Vgl. die zusammenfassende Darstellung von Gr. Lusk in Ergebn. d. Physiol. 12. Jahrg. 315. 1912. (Literatur.) Kongr. f. inn. Med. 1886, S. 185; 1887, S. 349.

sache beweist, daß das Phlorrhizin eine Nierenwirkung hat, daß unter seinem Einfluß der Schwellenwert der Niere gegenüber der Glucose sehr stark herabgesetzt wird, so daß eine Sekretions- und Konzentrationsreaktion erfolgt. So fand Mering bei 0,09% Blutzucker einen Harnzuckergehalt von 9,2%, also eine Konzentrationsverschiebung um das Hundertfache. Die Nierenwirkung des Phlorrhizins ist durch eine große Reihe physiologischer und anatomisch-histologischer Untersuchungen sichergestellt. Minkowski [1]) hat die Hypothese aufgestellt, daß das Phlorrhizin seinen eigenen Zucker in der Niere abgibt, sich mit dem Blutzucker wieder verbindet und durch eine dauernde Wiederholung dieses Prozesses den großen Zuckerraub am Organismus herbeiführt. Zuntz [2]) hat beim Hund das Phlorrhizin in eine Nierenarterie injiziert, den Harn beider Nieren gesondert aufgefangen und gesehen, daß die Niere, in die der wirksame Stoff eingespritzt ist, früher Zucker ausscheidet als die andere Niere. Dieses von anderen bestätigte Experiment, das die renale Wirkung des Phlorrhizins sicher beweist, verwertet Gr. Lusk [3]) zur Prüfung der Hypothese von Minkowski. 4 mg Phlorrhizin, die 1,5 mg Glucose enthalten, bewirken in fünf Minuten eine Zuckerausscheidung von 200 mg. Es müßte also nach Minkowski die Zersetzung und die neue Synthese des Phlorrhizins in dieser kurzen Zeit 130mal vor sich gehen. Das ist sehr unwahrscheinlich. Die erwähnten Feststellungen lassen sich nur in dem Sinne deuten, daß das Phlorrhizin einen spezifischen Einfluß auf die Niere ausübt und physiologische, pharmakologische und anatomische Untersuchungen sprechen dafür, daß es sich um funktionelle Änderungen des Kanälchenepithels handelt.

Durch diese krankhafte Nierentätigkeit wird der Zucker seiner normalen Bestimmung entzogen und dieser Ausfall muß abnorme Stoffwechselvorgänge zur Folge haben. Wenn wir das Verhältnis der Zuckerbildner zum Blutzucker als eine Gleichgewichtsreaktion auffassen, so muß bei einem Sinken des Blutzuckergehaltes eine vermehrte Zuckerbildung vor sich gehen. Bei der Phlorrhizinglukosurie wird zuerst Glykogen mobilisiert, so daß die Tiere an Glykogen sehr verarmen. Ein völliger Glykogenschwund tritt aber nicht ein. Bei längerer Phlorrhizindarreichung und bei Hunger ist aber der Glykogenbestand nicht ausreichend, die Zuckerausscheidung zu erklären. Es tritt eine Zuckerbildung aus Eiweiß ein, von der bereits die Rede war. Wichtig ist, daß der Prozeß der Zuckerbildung auch in der Niere erfolgt. Levene [4]) hat festgestellt, daß bei Phlorrhizinglykosurie das Blut aus der Nierenvene reicher an Zucker ist als das aus der Nierenarterie. Biedl und Kolisch [5]) haben eine starke Anreicherung von Zucker im Blut der Lebervene gefunden. Vermutlich handelt es sich in der Niere ebenso wie in der Leber um Glykogenolyse. Beobachtungen, daß nach Störung der Leberfunktionen durch Phosphorvergiftung die Phlorrhizinglukosurie ebenso intensiv eintritt, haben Frank und Isaac [6]) zu der Hypothese

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 31. 85. 1893.
[2]) Arch. f. Physiol. 1895, 570; 1896, 358.
[3]) l. c.
[4]) Journ. of Physiol. 17. 259. 1895.
[5]) Kongr. f. inn. Med. 1900, S. 573.
[6]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 64. 274, 309. 1911.

veranlaßt, daß unter diesen Bedingungen die Niere der Ort der Zuckerbildung sei. Eine sichere Entscheidung dieser Frage ist noch nicht möglich.

Die Zuckerbildung aus Eiweiß beim hungernden Phlorrhizintier wird dadurch begünstigt, daß der Verlust an Wärmewerten, den der Organismus durch die Zuckerausscheidung erleidet, durch eine gesteigerte Eiweißverbrennung ersetzt wird, während der Fettstoffwechsel nicht zunimmt. Der hungernde Phlorrhizinhund erleidet daher einen großen Stickstoffverlust. Die N-Ausscheidung kann bis auf den fünffachen Wert der beim Hunger ausgeschiedenen Menge steigen [1]).

Ringer [2]) findet, daß im Phlorrhizindiabetes Zufuhr von Glykose den Eiweißzerfall hemmt, obwohl fast gar nichts von dem injizierten Zucker verbrannt wird. Nach Ringers Ansicht hat der erhöhte Eiweißumsatz den Zweck, durch Lieferung von Eiweißzucker die für die Erhaltung des Lebens wichtige Höhe des Blutzuckers aufrecht zu erhalten. Da aber der Blutzucker in diesem Falle nicht verbrannt, sondern ausgeschieden wird, so ist sein Wert bei dieser Gelegenheit unklar. Es ist daher wohl der Schutz, den ein hoher Blutzuckergehalt dem Eiweißabbau erteilt, nichts anderes, als die Hemmung des Abbaus durch die hohe Konzentration eines Spaltprodukts.

Die Fähigkeit, Traubenzucker zu verbrennen, ist bei der Phlorrhizinwirkung erhalten. Gibt man eine kleine Menge Zucker, so erfolgt quantitative Ausscheidung von Dextrose (und auch Lävulose und Galaktose werden in Traubenzucker umgelagert und ausgeschieden). Bei großen Mengen aber tritt ein Zuckerverbrauch ein.

Alle diese Beobachtungen stützen die renale Theorie der Phlorrhizinwirkung oder lassen sich ihr zwanglos unterordnen.

Underhill [3]) hat nun die Beobachtung gemacht, daß nach Ausschaltung der Nieren durch Phlorrhizininjektion eine Hyperglykämie erzeugt werden kann. Levene [4]) und Woodyatt [5]) haben beobachtet, daß nach Phlorrhizin auch die Galle Zucker enthält. Aus diesen wichtigen Befunden ergibt sich neben der sicheren und dominierenden renalen Wirkung noch eine zweite, die man als die Folge der Störung der vitalen Zuckerfixation in der Leber aufgefaßt hat. (Frank und Isaac.) Einen derartigen Prozeß nehmen Frank und Isaac auch als Ursache der Glucosurie in der Niere an. Dieser Erklärungsversuch ist für die Niere kein glücklicher. Wenn die Niere den Zucker ausscheidet, weil sie ihn nicht festhalten und für ihren eigenen Stoffwechsel verwerten kann, so bleibt die starke Konzentrierung, die der Zucker in der Niere erfährt, vollkommen unerklärt (vgl. die Ausführungen über die Nierenfunktion, S. 261). Wenn man sich aber der allgemeinen Ansicht anschließt, daß das Phlorrhizin in der Niere eine echte Sekretionsänderung für Traubenzucker macht und wenn man sich der (s. Niere) später begründeten Auffassung anschließt, daß die Nierentätigkeit mit und durch

[1]) Reilly, Nolan u. Lusk, Amer. Journ. of Physiol. 1. 395. 1898.
[2]) Proc. of the Soc. for exp. Biol. and Med. 9. 52. 1912.
[3]) Journ. of Biol. Chem. 13. 15. 1912.
[4]) Journ. of exp. Med. 2. 107. 1897.
[5]) Journ. of Biol. Chem. 7. 133. 1910.

Zustandsänderungen in den Parenchymzellen einhergeht, so wird man dem Phlorrhizin eine physikalische Beeinflussung des Protoplasmas der Nierenzelle zuschreiben müssen. Dann aber ist es sehr wohl möglich, daß Zustandsänderungen irgendwelcher Art auch in Epithelzellen anderer Organe durch Phlorrhizin erfolgen. Und auf die Bedeutung der physikalischen Struktur der Leberzelle für die Glykogenolyse hat ja Lesser sehr eindrucksvoll hingewiesen.

Welcher Meinung man sich auch anschließen will, oder wenn man auch bei dem Stand unserer Kenntnisse auf eine Erklärung verzichten will, so bleibt die Tatsache, daß durch dasselbe Agens die Blutzucker-Nierenbeziehung und die Leberglykogenolyse nach der Richtung des „Diabetes" geändert wird, von großer prinzipieller Bedeutung.

Der renale Diabetes des Menschen.

Eine Herabsetzung der Reizschwelle der Niere für den Zucker gibt es auch beim Menschen. Die Zahl dieser Fälle von renalem Diabetes ist nicht groß. Zur Zeit ist man berechtigt, einen renalen Diabetes anzunehmen, wenn bei normalem oder subnormalem Blutzuckergehalt kleine Mengen Traubenzucker im Harn erscheinen Auch bei diesen Kranken besteht ein Einfluß des Kohlehydratgehalts der Nahrung auf die Glykosurie. Aber bei jeder Kostform bleibt die Zuckerausscheidung eine geringe. Es ist davor zu warnen, aus einer zu kurzen Beobachtung die Diagnose auf renalen Diabetes zu stellen. Auch bei echtem Diabetes, besonders bei seinem Beginn, findet man gelegentlich niedrige Blutzuckerwerte bei gleichzeitiger Glykosurie [1]). Aber für einzelne Fälle, so z. B. für den seit Jahren beobachteten Fall von Bönninger [2]) ist der Beweis erbracht. Nach den Befunden von Porges [3]) und Frank [4]) ist bei Schwangeren der renale Diabetes nicht selten. Mit dieser Auffassung der Glykosurie der Schwangeren ist die Neigung zu Acetessigsäurebildung schwer zu vereinigen, die auf eine zentrale Störung im Zuckerstoffwechsel hinweist (v. Noorden [5])). Und nach G. Klemperer [6]) soll renaler Diabetes auch bei Arteriosklerotikern vorkommen. Der renale Diabetes ist immer eine harmlose Affektion, der schwere Stoffwechselveränderungen nicht verursacht und der mit der Phlorrhizinvergiftung nicht auf eine Stufe zu stellen ist.

Die Bedeutung der Niere für den Diabetes ist mit dem bis jetzt Erwähnten nicht erledigt. Wir werden noch neue Beziehungen kennen lernen. Vorerst aber wollen wir uns in weiterer Annäherung an die Zuckerkrankheit des Menschen mit der für diese wichtigsten Entdeckung beschäftigen, mit dem experimentellen Pankreasdiabetes.

---

[1]) Vgl. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin bei Hirschwald 1910. S. 107 Auch eigene Beobachtungen.
[2]) 30. Kongr. f. inn. Med. 1913. S. 166—182.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. 78. 413. 1913.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 72. 387. 1913.
[5]) Die Zuckerkrankheit. 7. Auflage. Berlin 1917. S. 111.
[6]) Berl. klin. Wochenschr. 1896, S. 571.

Der Pankreasdiabetes.

Im Jahre 1889 haben Minkowski und Mering[1]) und gleichzeitig in Neapel Domenicis[2]) die fundamentale Tatsache gefunden, daß Exstirpation des Pankreas beim Hunde einen mit allen Symptomen der schweren Zuckerkrankheit einhergehenden, unheilbaren und zum Tode führenden Diabetes verursacht. Die sehr zahlreichen experimentellen Beobachtungen, insbesondere die Erzeugung des Pankreasdiabetes durch eine zweizeitige Operation, bei der zuerst ein Teil der Bauchspeicheldrüse subkutan verlagert wird, ohne daß der Diabetes eintritt, und sodann im zweiten Akt durch einen geringen Eingriff der verlagerte Rest exstirpiert und so der Diabetes erzeugt wird, lassen an der Bedeutung des Pankreas nicht den mindesten Zweifel bestehen. Die zahlreichen Beobachtungen von Pankreasveränderungen beim menschlichen Diabetes weisen auf die wichtige Rolle dieses Organs für den Kohlehydratstoffwechsel mit Nachdruck hin und zeigen, daß zwischen dem experimentellen Pankreasdiabetes und der Zuckerkrankheit des Menschen nahe Beziehungen bestehen. Sicherlich wirkt das Pankreas auf den Zuckerstoffwechsel durch ein inneres Sekret, dessen chemische Natur wir nicht kennen, dessen Bildungsstätte in den Langerhansschen Inseln zu suchen ist. Wenn auch experimentelle und klinische Beobachtungen über Verlegung des Ductus thoracicus und danach eintretende Chylurie und Glykosurie dafür zu sprechen scheinen, daß das Sekret in die Lymphe abgegeben wird, so findet doch zweifellos vor allem eine Sekretion in die Blutbahn statt

Das geht aus den Versuchen von Forschbach[3]) und Hedon[4]) hervor. Forschbach sah, daß der Diabetes eines pankreaslosen Hundes durch Parabiose mit einem normalen Hund absank. Hedon spritzte Blut aus der Pankreasvene eines gesunden Tieres in eine Vena meseraica eines pankreaslosen und fand eine Abnahme der Zuckerausscheidung bis auf ganz geringe Werte. Schaltete Hedon ein Pankreas durch Transplantation zwischen Carotis und Jugularis ein, so hatte das auf den Pankreasdiabetes gar keinen Einfluß. Wurde aber die Transplantation im Bereich der Milzgefäße ausgeführt, so ging die Glykosurie sehr stark herunter, um nach Entfernung der implantierten Drüse in alter Stärke wieder aufzutreten. Diese Versuche beweisen, daß das Pankreas in das Blut einen wirksamen Stoff abgibt, der aber nur dann seinen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel ausübt, wenn er unmittelbar dem Pfortadergebiet zuströmen kann. Er wirkt also, was für die Theorie des Diabetes sehr bedeutungsvoll ist, in erster Linie auf die Leber.

Auf welche Weise der von dem Pankreas sezernierte Stoff wirkt, ist für das Wissen vom Diabetes das eigentlich Entscheidende. Bei der Besprechung der Glykolyse haben wir bereits gesehen, daß die mühevollen Untersuchungen im Reagenzglase und am künstlich durchbluteten Organ nicht ausreichen, die Frage, ob das Pankreas die Zuckerverbren-

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **26**. 371. 1889.
[2]) Giorn. int. delle science med. 1889. 801.
[3]) C. r. soc. biolog. **66**, 699. 1909; **67**. 792. 1909; **68**. 341. 1910; **72**. 584. 1912.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **60**. 131. 1909.

nung fördert oder gar überhaupt ermöglicht, zu bejahen. Wir müssen sehen, ob die Veränderungen im Stoffwechsel bei dem Pankreasdiabetes einen näheren Einblick gestatten. Sichergestellt sind drei wichtige Störungen im Kohlehydratstoffwechsel: 1. die hochgradige Glykogenverarmung der Leber, 2. die Hyperglykämie, 3. die Glykosurie. Die bereits von Minkowski gefundene Glykogenverarmung der Leber faßt Naunyn als mangelhafte Glykogenfixation (Dyszooamylie) auf. Ordnen wir den Vorgang in unsere Anschauungen über die fermentativen Vorgänge in der Leberzelle ein, so ergibt sich, daß die diastatische Wirkung größer ist, als die zuckerpolymerisierende, glykogenbildende, daß also das Gleichgewicht der Reaktion nach der Seite des Traubenzuckers verschoben ist. Hyperglykämie und Glykosurie sind die notwendigen Folgezustände. Man kann also zu der Auffassung kommen, daß das innere Sekret des Pankreas die Aktivität des diastatischen Ferments hemmt, indem es einen chemischen Einfluß oder eine Einwirkung, die physikalischen-chemischen oder kolloidchemischen Gesetzen folgt, auf das Ferment ausübt. Dann kann man erwarten, daß in geeigneter Anordnung des Versuches auch im Reagenzglas eine Hemmung der Leberdiastase durch Pankreas zu beobachten sein muß. Ein entscheidender Versuch ist bisher noch nicht gemacht. Dagegen hat E. J. Lesser [1]) im Anschluß an seine oben mitgeteilten Untersuchungen ein sehr wichtiges Experiment angestellt. Lesser hat gesehen, daß die Frösche in den Frühjahrsmonaten eine sehr starke Glykogenolyse haben, in den Wintermonaten und im August eine sehr geringe. Er hat gezeigt, daß der Gehalt der Leber an Diastase aber immer der gleiche ist, und er hat den sehr wahrscheinlichen Schluß gezogen, daß die feinere Zellstruktur eine nach der Jahreszeit verschiedene ist und das Zusammentreffen von Glykogen und Diastase erschwert oder erleichtert. Lesser hat nun gefunden, daß im August die Frösche zwei Tage nach der Pankreasexstirpation eine ebenso starke Glykogenolyse haben wie in den Frühjahrsmonaten. Er schließt daraus, daß das Pankreas die Zelle beeinflußt, Zustandsänderungen in der Architektur der Zelle macht. Danach würde es sich also um eine Beeinflussung des Ferments selbst nicht handeln. Der von Lesser aus seiner bedeutsamen Entdeckung gezogene Schluß läßt sich allgemeiner fassen und auf Störungen des Kohlehydratstoffwechsels anderer Art ausdehnen. Wir haben bei der Phlorrhizinglykosurie diese Erweiterung schon vorweggenommen und auf die Möglichkeit von Zustandsänderungen in Nieren- und Leberzelle hingewiesen. Leichter noch werden wir zu einer solchen Auffassung bei andern Glykosurien kommen, so bei der durch Coffeïn, von dem wir wissen, daß es den Lösungszustand von Kolloiden energisch beeinflußt, diuretisch wirkt und Glykosurie mit Hyperglykämie macht. Auch Chrom und Uransalze und Sublimat bewirken Zustandsänderungen von Kolloiden und die durch sie verursachte Glykosurie geht nicht immer nur mit Verringerung der Blutzuckerwerte, also als eine rein „renale", einher.

Wenn nun diese Stoffe auf Leber- und Nierenzelle zugleich, wenn auch quantitativ verschieden, wirken, so entsteht die Frage, ob das unbe-

---

[1]) Biochem. Zeitschr. 55. 355. 1913.

kannte Sekret des Pankreas außerdem noch eine die Beziehung Blutzucker-Niere beeinflussende Wirkung hat. J. de Meyer [1]) hat eine Hundeniere mit einer Lockeschen Lösung, die 0,1% Traubenzucker enthielt, durchströmt und dabei ein Durchgehen von Zucker beobachtet. Nach Zusatz von Pankreasextrakt, nicht aber durch andere Organextrakte, wurde die Zuckerausscheidung vermindert. Wenn diese Versuche sich bestätigen, so wäre auch für das Pankreasprodukt die doppelte Beziehung für Leber und Niere da, obwohl hier die Wirkung eine umgekehrte wäre wie bei dem Phlorrhizin, das Fehlen des Pankreasstoffes die gleichen Folgen hätte wie die Anwesenheit von Phlorrhizin.

Wenn wir die Wirkung des Pankreas auf die Glykogenbildung und -haftung und auf die Hemmung der Glykogenolyse als sicher oder mindestens als sehr wahrscheinlich und die Wirkung auf die Niere als möglich ansehen, so ergibt sich die Frage, was im Pankreasdiabetes mit dem in großer Menge gebildeten Zucker geschieht, ob er völlig ausgeschieden oder zum Teil verbrannt wird.

Im Pankreasdiabetes besteht eine starke Steigerung des Eiweiß- und Fettstoffwechsels. Die Zuckerbildung aus Eiweiß bringt Körpereiweiß zum Abbau und wie im schweren Diabetes und wie bei Hunger und bei schweren toxischen Schädigungen der Leber wird Fett mobilisiert, zur Leber transportiert und dort in quantitativ beträchtlicher, aber qualitativ unvollständiger Weise ab- und umgebaut. Von den chemischen Vorgängen bei diesen Prozessen wird in dem Kapitel „Acidose" die Rede sein. Der respiratorische Quotient ist im Pankreasdiabetes ein niedriger (Verzár [2])). Falta, Grote und Staehelin [3]) sahen nach Zufuhr von 150 g Dextrose keine Steigerung des Gaswechsels. Während beim Normalen nach Abkühlung der Blutzuckergehalt (Embden, Lüthje und Liefmann [4])) und beim Diabetiker die Glykosurie steigt (Lüthje [5])), besteht bei vollständigem Pankreasdiabetes kein Temperatureinfluß (Minkowski [6]), Allard [7])). Ebenso macht im völligen Pankreasdiabetes Muskelarbeit keine Verminderung der Zuckerausscheidung (Seo [8])). Verzár und Féjer [9]) haben gefunden, daß curarisierte Hunde nach intravenöser Injektion von Traubenzucker sofort eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten aufweisen und ebenso Hunde am ersten bis vierten Tage nach der Pankreasexstirpation. Vom vierten Tage ab bewirkt Zuckerinfusion im Pankreasdiabetes nicht mehr ein Steigen des respiratorischen Quotienten. Per os eingeführter Zucker erscheint im Pankreasdiabetes nicht immer vollständig im Harn. Aus diesen Fehlbeträgen zu schließen, daß ein Teil des Zuckers verbrannt wird, ist nicht statthaft, da die Fehlbeträge durch Retentionen in den Geweben und durch Abbau im Darm bedingt sein können. Die Fälle,

[1]) Arch. intern. de Physiol. 8. 121. 1909.
[2]) Biochem. Zeitschr. 44. 201. 1912.
[3]) Hofmeisters Beitr. 10. 199. 1907.
[4]) Ebenda 10. 265. 1907.
[5]) 22. Kongr. f. inn. Med. 268. 1905. 24. Kongr. f. inn. Med. 264. 1907.
[6]) 24. Kongr. f. inn. Med. 274. 1907.
[7]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 59. 111. 1908.
[8]) Ebenda 59. 341. 1908.
[9]) Biochem. Zeitschr. 53. 140. 1913.

in denen die Glykosurie im ganzen Betrage, die man Bilanzglykosurie nennen kann, eintritt, sind ein wichtiger Hinweis auf die Unzerstörbarkeit des Zuckers im Pankreasdiabetes. In dem gleichen Sinne spricht die Tatsache, daß der Pankreasdiabetes auch im Hunger fortdauert, da der Organismus gerade dann den Zucker, den er so notwendig braucht, verbrennen würde, wenn er dazu imstande wäre. Wenn man die Unverbrennbarkeit des Zuckers als Maßstab zugrunde legt, so scheint also der Pankreasdiabetes ein absoluter Diabetes zu sein. Er ist es aber nicht, wenn man die Störung der Zuckermobilmachung betrachtet. Durch Adrenalin und durch den Zuckerstich, ebenso durch Phlorrhizin, das ja mittelbar die Zuckerbildung erhöht, ist die Glykosurie im Pankreasdiabetes noch einer Steigerung fähig.

Gegenüber diesem dualistischen oder vermittelnden, zunächst rein deskriptiv entwickelten Standpunkt vertritt Noorden [1]) die Auffassung, daß der Diabetes ausschließlich auf einer Zuckerüberproduktion beruht, „daß die Gewebe des Normaltieres und des pankreasdiabetischen Tieres sich in der Höhe des Zuckerverbrauches nicht voneinander unterscheiden". Die wesentliche Stütze dieser Auffassung von Noorden sind Versuche an überlebenden Organen und Präparaten, von denen die revidierten von Starling und seinen Mitarbeitern bereits früher erwähnt sind. Ähnliche Beobachtungen, nach denen Herzmuskel, Skelettmuskel, Blutzellen und Darmwand von normalen und pankreaslosen Tieren sich in bezug auf den Zuckerverbrauch gleich verhalten, sind von Landsberg [2]), Macleod und Pearce [3]) u. a. ausgeführt. Embden und Isaac [4]) haben dagegen festgestellt, daß die Leber pankreasdiabetischer Hunde im Gegensatz zur Hungerleber normaler Tiere Dextrose nicht zu Milchsäure abbaut, dagegen unter Umständen, wenn auch in geringerem Umfange, Lävulose. Die Versuche von Porges und Salomon [5]), die bei normalen und pankreasdiabetischen Tieren nach Leberausschaltung in gleicher Weise den respiratorischen Quotienten mit geringen Schwankungen = 1 fanden, woraus zu schließen ist, daß die Gewebe, im wesentlichen die Muskeln, Zucker verbrennen, haben Nachprüfungen nicht genügend standgehalten, sind wohl auch zu gewalttätig, um eine klare Einsicht zu gewähren. Dieses Beweismaterial ist gegenüber den Ergebnissen des Studiums des Stoffwechsels im Pankreasdiabetes nicht ausreichend, um das Zustandekommen des Diabetes ausschließlich durch die Zuckerüberproduktion zu erklären. Daß ihr im Pankreasdiabetes eine sehr wichtige Rolle zukommt und im menschlichen Diabetes, bei dem ja fast stets die Fähigkeit der Zuckerverwertung teilweise erhalten ist, eine noch größere Bedeutung gebührt, wird wohl von niemandem bestritten werden. Wenn aber wirklich — und dafür sprechen die angeführten Tatsachen — der Diabetes in diesen beiden Störungen, Zuckerüberproduktion mit schwerer Verbrennbarkeit des Zuckers, wurzelt, so ist es ein entschiedenes Bedürfnis kausalen Denkens, daß eine enge Beziehung zwischen ihnen besteht. Hier klafft aber in unserer

[1]) Die Zuckerkrankheit. 7. Aufl. S. 241. Berlin 1917.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 115. 465. 1914.
[3]) Amer. Journ. of Physiol. 32. 184. 1913.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 99. 297. 1917.
[5]) Biochem. Zeitschr. 27. 143. 1910.

Erkenntnis eine sehr große Lücke. Es wäre möglich, daß das Fehlen des Pankreasproduktes an den Orten der Zuckerzerstörung eine der Veränderung der Leber- (und der Nieren ?-)zelle gleichsinnige Schädigung macht. Es ist aber auch möglich, daß die Hemmung der Zuckerverbrennung die Folge von Vorgängen in der Leber ist. Es ist bekannt, daß im Diabetes Zucker bei rektaler Verabreichung besser ausgenützt wird als bei oraler. G. Rosenfeld [1]) hat diabetischen Hunden Zucker intravenös injiziert und eine geringere Glykosurie gefunden, als bei Darreichung der gleichen Menge per os. Lüthje [2]) hat diese Beobachtungen bestätigt und erweitert und durch Analyse des Blutzuckers sichergestellt, daß Zucker aus dem Rektum resorbiert wird. Insbesondere hat Lüthje auch die Beobachtung von Rosenfeld wiedergefunden, daß Zucker, der in die Pfortader injiziert wird, also durch die Leber geht, leichter ausgeschieden wird als Zucker, dessen Lösung in eine periphere Vene eingespritzt wird. Rosenfeld fand, daß bei einem pankreasdiabetischen Frosch die Zuckerausscheidung nach Exstirpation der Leber aufhört und hat einen prinzipiellen Unterschied gemacht zwischen „glykogenem und aglykogenem Kohlehydrat".

Für diese sehr interessanten Beobachtungen kommen zwei Deutungen in Betracht. Daß Zucker, der durch die Leber geht, unter den Verhältnissen der diabetischen Störung eine größere Glykosurie macht als Zucker, der mit Umgehung der Leber in den Körper gebracht wird, kann mit einer Reizwirkung auf den Prozeß der Glykogenolyse in der Leber zusammenhängen. In der Norm wird der reversible Prozeß

$$\text{Zucker} \rightleftarrows \text{Glykogen}$$

durch eine höhere Konzentration des Zuckers in der Richtung der Glykogenbildung beeinflußt. Daß im Diabetes der umgekehrte Vorgang stattfinden soll, ist am leichtesten als Wirkung eines auf die Zelle ausgeübten Reizes denkbar. Eine hohe Zuckerkonzentration im Pfortaderblute könnte auf chemischem oder osmotischem Wege die Leberzelle so beeinflussen, daß die räumliche Beziehung Ferment-Glykogen der Glykogenolyse förderlicher ist. In der Tat sehen wir bei der Zuckerkrankheit des Menschen diese Reizwirkung des Kohlehydrats oft genug verwirklicht. Häufig tritt durch Überschreitung der Toleranz eine Glykosurie ein, die größer ist, als der Zulage entspricht. Zu der Bilanzglykosurie, der Folge der schweren Verbrennbarkeit des Zuckers, gesellt sich die Reizglykosurie, die Folge der Zuckerüberproduktion in der Leber. Wie bedeutungsvoll letztere ist, geht daraus hervor, daß oft in Fällen von Toleranzüberschreitung der Reiz fortdauert und zu einer auch bei strenger Kost noch Tage lang andauernden Zuckerausscheidung führt. Die Reizwirkung des Zuckers ist auch im Experiment aufgefunden worden. Embden und Isaac [3]) und Lattes [4]) sahen bei der Durchströmung von Lebern pankreasloser Hunde mit Dextroselösungen oder mit Rinderblut eine Zunahme des Zuckergehaltes der Durchströ-

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 52; 1908, Nr. 16.
[2]) 30. Kongr. f. inn. Med. 159. 1913.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **99**. 297. 1917.
[4]) Biochem. Zeitschr. **20**. 215. 1909.

mungsflüssigkeiten. Von besonderer Bedeutung auch für die Therapie des Diabetes ist, daß eine Reizglykosurie nicht nur von Kohlehydrat, sondern auch von Eiweiß, vor allem von Fleisch oder von Stoffen, die im Fleisch enthalten sind, ausgelöst wird. Abgesehen von den Fällen, von schwerem Diabetes, die den aus Eiweiß gebildeten Zucker ausscheiden, ist die Zahl der Erkrankungen groß, die bei einer fleisch- und eiweißarmen Kost eine höhere Kohlehydrattoleranz haben. Es kann der durch Fleisch ausgeübte Reiz den des Zuckers sogar übertreffen. Das genaue Studium von Zuckerkranken in bezug auf Bilanz- und Reizglykosurie ist vielleicht imstande, sowohl im Einzelfalle als für die Theorie die wichtige Frage zu entscheiden, welcher Faktor der diabetischen Störung, die Zuckerüberproduktion oder die schwere Verbrennbarkeit, im Vordergrunde steht.

Neben dieser biologischen Deutung der Beobachtungen von Rosenfeld und Lüthje ist eine chemische möglich. Man könnte den sehr allgemeinen Schluß ziehen, daß die Leber aus dem Zucker nicht nur Glykogen bildet, sondern ihn noch in einer anderen uns ganz unbekannten Weise verändert.

Wenn diese Verwandlung, wie im Diabetes, fehlt, so ist die Verbrennbarkeit des Zuckers aufgehoben. Wenn wir auch für die Art dieser Umwandlung vorläufig gar kein Verständnis und daher auch von einer solchen Theorie keine volle Befriedigung haben, so ist doch ein Ansatz zur einheitlichen Erklärung von Dyszooamylie und Unverbrennbarkeit des Zuckers gegeben, der dem unvermittelten Nebeneinander dieser beiden Veränderungen entschieden vorzuziehen ist. Da das Auftreten der Acidosekörper im Diabetes in einer vollständigen Theorie enthalten sein muß, so kommt Ringer[1]) zu folgenden, vorläufig noch nicht experimentell geprüften, Anschauungen. Der Zucker muß, um verbrannt zu werden, glykosidartige Verbindungen eingehen. Eine solche führt zum Glykogen. Da der Diabetiker kein Glykogen bilden kann, so kann er auch Zucker nicht verbrennen. Die antiketogene Wirkung des Zuckers hängt an seiner Aldehydgruppe. Das schließt Ringer[2]) daraus, daß glukonsaures Calcium die Bildung der Acetonkörper nicht herabsetzt. Dagegen wirkt beim diabetischen Hund Acetaldehyd vermindernd auf die Acidose, vergrößert aber die Zuckerausscheidung mehr, als dem Kohlenstoff des Acetaldehyds entspricht[3]). Acetaldehyd macht also im Diabetes Stoffe zu Zuckerbildnern, die sonst keine sind. Der chemische Weg ist nach Ringer folgender:

$$\begin{array}{l} CH_3\cdot CHOH \\ \quad | \\ \quad CH_2 \\ \quad | \\ \quad COOH \end{array} \quad + \quad \begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHO \end{array} \quad \longrightarrow \quad \begin{array}{r} CH_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_3-COH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

β-Oxybuttersäure — Acetaldehyd — β-Methyl-, β-Dihydroxyvaleriansäure

[1]) Journ. of Biol. Chem. 17. 107. 1914.
[2]) Transact. of the Assoc. of Amer. physio. 28. 469. 1913.
[3]) Journ. of Biol. Chem. 16. 563. 1914.

$$\xrightarrow[\text{Demethylierung}]{} \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} \xrightarrow[\text{Hydrolyse}]{} \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{matrix} + \begin{matrix} CH_3 \\ | \\ COOH \end{matrix}$$

Propionylessigsäure — Propionsäure Essigsäure

Aus Propionsäure wird, wie Ringer früher gezeigt hat, Zucker. Eine solche Alkohol-Aldehydbindung nimmt nun Ringer auch für Zucker- und β-Oxybuttersäure an. Sowie Zucker nur nach glucosidartiger Bindung verbrennt, ist auch für die β-Oxybuttersäure zu ihrer Verbrennung eine solche Bindung nötig, die zu folgendem Körper führen würde:

```
                                    CH3
                                    |
C —H ———————— O ——————————————————  CH
|   ‾‾|                             |
HCOH  |                             |
|     O                             CH2
OHCH  |                             |
|     |                             |
HC ———                              COOH
|
HCOH
|
CH2OH
```

Zur antiketogenen Wirkung, d. h. zur Verbrennung von Acetonkörpern, gehört also nach Ringer die Fähigkeit dieser Glucosidsynthese, die nach Ringers Theorie bei dem Diabetiker zunächst für die Glykogenbildung (Folge — Glykosurie), bei schweren Fällen auch für das β-Oxybuttersäure-Glucosid (Folge — Glykosurie und Acidose) erloschen ist. Da der Organismus auch andere Glucosidbindungen ausführen kann [1]) und auch der Glucuronsäurebildung ein Glucosidstadium vorausgeht [2]), so wird sich vielleicht durch systematische Untersuchungen über die Fähigkeit der Glucosidsynthese im Diabetes ein näherer Aufschluß gewinnen lassen.

So dunkel auch alle diese Dinge noch sind, so geht doch das Eine deutlich hervor, daß Schädigung der Glykogenfixation und Unverbrennbarkeit des Zuckers und damit die beiden Theorien des Diabetes wohl vereinbar erscheinen.

Einfluß des Nervensystems und der endokrinen Drüsen auf den Zuckerstoffwechsel.

Die Einwirkung des Pankreas auf den Kohlehydratstoffwechsel ist ein Teil der mannigfaltigen und komplizierten Einflüsse, die die Blutdrüsen auf den Zuckerhaushalt ausüben. Die inneren Sekrete dieser

---

[1]) I. Hämäläinen, Skand. Arch. f. Physiol. 30. 196. 1913.
[2]) I. Hämäläinen, Skand. Arch. f. Physiol. 30. 187. 1913.

Drüsen wirken auf das Nervensystem und die Erörterung ihrer Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel muß daher von der unsterblichen Entdeckung des Zuckerstiches ausgehen. Claude Bernard hat durch Einstich am Calamus scriptorius eine Glykosurie erzielt, die zu einer Glykogenverarmung der Leber führt. Im Jahre 1901 hat F. Blum [1]) die sehr wichtige Entdeckung gemacht, daß Injektion von Extrakt des Nebennierenmarkes und von Adrenalin (Suprarenin) eine Hyperglykämie und Glykosurie macht, die mit der durch den Zuckerstich erzeugten eine sehr große Ähnlichkeit hat. Blum vermutete, daß die Piqûre über die Nebennieren wirke. In der Tat haben A. Mayer [2]), Borberg [3]) und Kahn [4]) festgestellt, daß nach Exstirpation beider Nebennieren bei Kaninchen der Zuckerstich nicht mehr gelingt, obwohl bei diesen Tieren im nebennierenlosen Zustand die Leber glykogenhaltig ist [5]). Zum Zustandekommen der Piqûre und der Adrenalinglykosurie gehören das Zentrum im Calamus scriptorius, der N. sympathicus, die Nebennieren, die Leber und die Nerven dieser Organe. Schon Claude Bernard und Eckhard haben gefunden, daß Durchschneidung der Nervi splanchnici die Piqûre vereitelt. Dasselbe tritt ein nach Durchtrennung des Grenzstranges und aller die Leber versorgenden Nerven. Von großer Wichtigkeit ist, daß durch den Zuckerstich die Nebennieren ihre Chromierbarkeit (d. h. ihren Suprareningehalt) verlieren (N. C. Borberg [3]), Kahn [6])), die noch nach 24 Stunden fehlen kann. Der Supraréninschwund bleibt nach Durchtrennung des Rückenmarks in jenen Nebennieren aus, deren Nerven durchschnitten sind. Der Zuckerstich ist also mit einer Supersekretion von Suprarenin verbunden, das nach der üblichen Annahme in das Blut sezerniert wird. Watermann und Smith [7]) haben im Blute der Nebennierenvene während der durch Zuckerstich bedingten Glykosurie Suprarenin zu finden geglaubt. Sie bedienten sich der Meltzer-Ehrmannschen Methode (Froschpupille), die nicht ganz zuverlässig und jetzt durch bessere ersetzt ist. Kahn [8]) konnte den Befund von Watermann und Smith ebensowenig bestätigen, wie Brücke [9]) und Megin y Lopez [10]), die mit besseren Methoden arbeiteten. Diese überzeugenden negativen Resultate, das Fehlen der Supraréninämie während des Zuckerstichs, führen Fürth [11]) dazu, jeden Zusammenhang der Nebenniere mit der Piqûre und dem Kohlehydratstoffwechsel abzulehnen. Bevor wir einen so radikalen Schritt mitmachen und den sehr einleuchtenden Zusammenhang der obenerwähnten Tatsachen aufgeben, müssen wir uns die Frage vorlegen, ob denn die Sekretion der Nebennieren in das Blut so selbstverständlich

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71. 146. 1901.
[2]) Soc. Biol. 60. 24. 1124; 64. 5. 219.
[3]) Skand. Arch. f. Physiol. 28. 91. 1912.
[4]) Pflüg. Arch. 144. 251, 396. 1912.
[5]) Kahn u. Starkenstein, Pflüg. Arch. 139. 181. 1911.
[6]) Pflüg. Arch. 140. 254. 1911.
[7]) Pflüg. Arch. 124. 198. 1908.
[8]) Pflüg. Arch. 144. 250. 1912.
[9]) Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 26.
[10]) Pflüg. Arch. 145. 311. 1912.
[11]) Probleme d. physiol. u. pathol. Chem. II. 303. 305.

oder so einwandfrei bewiesen ist, wie man allgemein annimmt. Alle älteren Untersuchungen, die die vasokonstriktorische Wirkung von Blutserum gemessen haben, können außer Betracht bleiben, da nach der Feststellung von O. Connor [1]) bei der Gerinnung Stoffe auftreten, die eine solche Wirkung haben. Strehl und Weiß [2]) haben nach Exstirpation einer Nebenniere und Abklemmung der Vene der zweiten bisweilen Sinken des Blutdrucks beobachtet. Young und Lehmann [2]) und R. H. Kahn [2]) hatten dieses Resultat nicht. Lewandowsky [2]), Biedl [2]), Hultgren und Anderson [2]) sahen auch nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation keine Blutdrucksenkung. Nach Kahn wird aber eine Blutdrucksteigerung durch die geringsten Verrichtungen in der Umgebung der Nebennieren sehr häufig bedingt. Im Blute der Nebennierenvene ist in zahlreichen Untersuchungen Suprarenin bald gefunden, bald vermißt worden. Zur Gewinnung genügender Blutmengen aus der Nebenniere wurden aber zahlreiche Gefäßunterbindungen gemacht, die zu schweren Zirkulationsstörungen in dem Organ führen mußten, dessen Zerreißlichkeit bekannt ist. Da ist die Feststellung von Stewart [3]) wichtig, daß weder in der Norm noch unter pathologischen Verhältnissen Adrenalin im Blute der Nebennierenvenen zu finden ist, wenn eine mechanische Reizung und eine Zirkulationsstörung vermieden wird. In Übereinstimmung damit findet Popielski [4]), daß der Blutdruck bei leichter Berührung der Nebenniere bereits stark steigt und daß durch Druck Adrenalin aus dem Organ in das Blut übertritt. Hoskins [5]) findet den Blutdruck unabhängig von der Blutzirkulation durch die Nebennieren. Er meint, daß das in die Vene sezernierte Suprarenin nicht imstande sei, den Tonus der Arterien aufrecht zu erhalten und kommt für das Gefäßsystem wie Fürth für den Kohlehydratstoffwechsel zu dem Schluß, daß die Nebennieren keinen Einfluß auf den normalen Blutdruck haben. Auch hier also führt die Unmöglichkeit, die Suprareninämie zu beweisen, dazu, uns bereits lieb gewordene Zusammenhänge zu verneinen.

Das Zustandekommen der durch den Zuckerstich eintretenden Glykosurie hat man sich so vorgestellt, daß durch die Verletzung am Calamus scriptorius eine starke Erregung das sympathische System betritt, die zu den Nebennieren läuft, dort als Sekretionsreiz eine Mobilisierung des Suprarenins verursacht, das in die Blutbahn geht und in der Leber eine Glykogenolyse bewirkt. Man hat dabei außer acht gelassen, daß die Durchtrennung der Lebernerven die Hyperglykämie und Glykosurie vereitelt. Ein Widerspruch würde nicht bestehen, wenn bei durchschnittenen Lebernerven Suprarenin eine Glykogenolyse nicht machte. Aber Macleod und Pearce [6]) haben festgestellt, daß eine Injektion von Suprarenin bei

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 67. 195. 1912; Zucker u. Stewart, Zentralblatt f. Physiol. 27. 85. 1913; P. Kaufmann, Ebenda 27. 527. 1913; Stewart u. Harvey, Journ. of exp. Med. 16. 103. 1912.

[2]) Zit. nach Biedl, Innere Sekretion I. 372ff.

[3]) Journ. of exp. Med. 15. 547. 1912.

[4]) Zentralbl. f. Physiol. 27. 479. 1913.

[5]) Amer. Journ. of Physiol. 30. 192. 1912; 31. 59. 1912; 32. 241. 1913.

[6]) Amer. of Journ. of Physiol. 29. 419. 1912.

durchtrenntem Plexus hepaticus ebenso Hyperglykämie verursacht wie bei intaktem. Diese Autoren haben auch gefunden, daß Reizung des linken Splanchnikus eine vermehrte Glykogenolyse macht, die nach Exstirpation der linken Nebenniere und gewöhnlich, aber nicht immer, nach Unterbindung beider Nebennierenvenen ausbleibt. Nach völliger Durchtrennung des Plexus hepaticus hat die Splanchnikusreizung nur gelegentlich eine Hyperglykämie zu Folge. Wäre eine Sekretion von Suprarenin in das Blut die Ursache der Zuckermobilisierung, so müßte die Durchschneidung des Plexus hepaticus bedeutungslos sein. Macleod und Pearce kommen zu dem Schluß, daß die Nebennieren einen Einfluß auf die Nerven haben, die dem Prozeß der Glykogenolyse vorstehen. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß dieser Einfluß nicht auf dem Blutwege ausgeübt wird.

Wenn alle diese Beobachtungen richtig sind, so gibt es wohl keine andere Möglichkeit die Tatsachen zusammenzufassen, als die Annahme, daß das Nebennierenmark nicht in das Blut, sondern in den Sympathikus hinein sezerniert[1]). Ein solcher Vorgang entspräche dem von H. H. Meyer u. a. gefundenen Verhalten des Diphtherie- und Tetanustoxins zum Nerven. Diese Annahme steht in sehr enger Verbindung mit den entwicklungsgeschichtlichen, anatomischen und funktionellen Beziehungen zwischen Sympathikus und Adrenalsystem und mit klinischen Erfahrungen. Insbesondere ist sie imstande das Bestehen einer Addisonschen Krankheit bei wohlerhaltenen Nebennieren (Kompression oder Erkrankung des Ganglion coeliacum) verständlich zu machen. Der Umstand, daß es nicht gelungen ist, den experimentellen Beweis einwandsfrei zu führen, ist jedenfalls kein Grund, die Möglichkeit eines solchen Vorgangs zu bestreiten, wie es mit fast vollkommener Einmütigkeit geschehen ist.

Das chromaffine Gewebe steht in so inniger räumlicher Beziehung zum Nervensystem, wie von allen drüsigen Organen nur noch die Hypophyse. Der Hypophysenextrakt hat wichtige Eigenschaften mit dem Suprarenin gemeinsam. Er wirkt blutdrucksteigernd und glykosurisch. Von der Hypophyse wird fast allgemein anerkannt, daß ihr Sekret nicht in die Blutbahn, sondern in das Gehirn, in die Zerebral- und Lumbalflüssigkeit gelangt (Cushing und Goetsch[2]), L. Edinger[3])). Die Beziehungen der Hypophyse zum Kohlehydratstoffwechsel sind nicht nur experimenteller Natur, sondern vor allem klinischer. Das häufige Auftreten von Diabetes melitus bei Erkrankungen der Hypophyse (Acromegalie) ist bekannt (L. Borchardt[4])).

Auch die Schilddrüse hat einen Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel. Bei Hyperthyreoidismus (nach Thyreoidinfütterung und bei der Basedowschen Krankheit) kann die Assimilationsgrenze für Zucker stark herabgesetzt sein und Glykosurie eintreten, während nach Ausfall der Schilddrüse die Zuckertoleranz erhöht ist. Den umgekehrten Einfluß haben die Epithelkörperchen. Eppinger, Falta und

[1]) L. Lichtwitz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 58. 221. 1908; 65. 214. 1911. L. Lichtwitz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94. 587. 1908.
[2]) Amer. Journ. of Physiol. 27. 60. 1910.
[3]) Arch. f. mikrosk. Anat. 78. 496. 1912.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. 66. 332. 1908.

Rudinger[1]) haben versucht, eine Vorstellung von der gegenseitigen Beeinflussung dieser Drüsen zu geben. Wir befinden uns aber hier noch auf recht dunklem Gebiete. Und wir wollen dieses hypothesenreiche Kapitel verlassen und versuchen den Boden gesicherter Tatsachen wiederzugewinnen.

Der Diabetes melitus.

Die frühere, aus der Unverbrennbarkeit des Zuckers durch Verallgemeinerung hergeleitete Ansicht, daß im Diabetes die Oxydationen herabgesetzt seien, ist ebenso unbegründet wie die entgegengesetzte, aus der gesteigerten Nahrungsaufnahme bei freier Kost stammende Auffassung, daß es sich bei der Zuckerkrankheit um eine erhebliche Steigerung der Verbrennungen handele. Die wahre Größe des Umsatzes kann hier wie auch sonst erkannt werden, erstens aus der Größe des Gaswechsels (Messung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe und aus diesen Werten Berechnung der Wärmebildung [indirekte Calorimetrie]), zweitens aus der Messung der Wärmebildung (direkte Calorimetrie), drittens aus dem Verhalten des Körpergewichts bei genau bestimmter Nahrungszufuhr.

Die methodisch einfachere Bestimmung der Kohlensäureabgabe allein kann beim Diabetiker keinen Aufschluß geben, weil kohlenstoffhaltige Verbindungen (Zucker und Acetonkörper) nicht verbrannt werden, sondern im Harn erscheinen. Die Größe des Energieumsatzes ist bekanntlich abhängig von der Körperoberfläche und dem Körpergewicht und der Zusammensetzung des Körpers (Fett-, Knochen-, Wassergehalt). Magnus Levy[2]) hat zuerst die Frage aufgeworfen, ob die Abhängigkeit von der Oberfläche für den einzelnen Menschen auch dann bestehen bleibt, wenn er abgemagert ist oder stark an Gewicht zugenommen hat. Diese Frage, die sich bei der Beurteilung der Beobachtungswerte bei abgemagerten, schweren Diabetikern aufdrängt, beantworten Benedict und Joslin[3]) dahin, daß auch bei erheblichem Gewichtsverlust (15 kg) ein Mißverhältnis zwischen Oberfläche und Körpergewicht nicht besteht. Die Beobachtungen des Gaswechsels mit Apparaten verschiedener Systeme haben ergeben, daß der Stoffumsatz, gemessen in nüchternem Zustand und bei völliger Körperruhe, im leichten Diabetes von derselben Größe ist wie bei gesunden Kontrollpersonen.

Im schweren Diabetes ist von einer Reihe von Beobachtern, so von Magnus-Levy[2]), Rolly[4]), Leimdörfer[5]), Grafe und Wolf[6]) und in besonders großen Untersuchungsreihen von Benedict und Joslin eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs um etwa 20% gefunden worden, aus der sich eine Erhöhung der Wärmebildung von 15% ergibt. Die aus diesen Untersuchungen folgende und bis vor kurzem gültige Meinung, daß im schweren Diabetes der Umsatz ge-

[1]) Eppinger, Falta, Rudinger, Zeitschr. f. klin. Med. 66. 50. 1908.
[2]) Physiologie des Stoffwechsels und v. Noordens Pathologie des Stoffwechsels I.
[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 111. 333. 1913.
[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 105. 494. 1912.
[5]) Biochem. Zeitschr. 40. 326. 1912.
[6]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 107. 201. 1912.

steigert sei, ist neuerdings von Falta[1]) einer sehr gründlichen Kritik unterzogen worden. Falta hebt zunächst die Schwierigkeiten hervor, die sich einer vergleichenden Betrachtung der Wärmebildung bei krankhaften Zuständen entgegenstellen. Diese Schwierigkeiten sind sowohl technischer als auch allgemein biologischer Art. Es ist eine möglichste Gleichartigkeit der Versuchstechnik und bei indirekter Calorimetrie nicht nur Vergleich der O_2-Werte, sondern Berechnung der Wärmebildung selbst erforderlich.

Die biologische Versuchsanordnung hat Ausschaltung der Muskelbewegung und Ausschaltung des Nahrungsreizes zu berücksichtigen. Hier ist der von Bernstein und Falta[2]) festgestellte Einfluß der Ernährungsweise auf den Ruhenüchternumsatz von ganz besonderem Werte. Bernstein und Falta haben gefunden, daß bei Normalen und bei Diabetikern die Art der Ernährung und vor allem der Eiweißgehalt der Nahrung den Ruhenüchternumsatz ganz erheblich und für länger als 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme beeinflußt. Es ist also ein Vergleich der Wärmebildung bei verschiedenen Individuen nur bei ganz gleicher Ernährungsweise möglich. Ferner können auch nur Personen von gleicher Körperbeschaffenheit (Alter, Gewicht, Körpergröße) miteinander verglichen werden.

Es ist festgestellt worden, daß zahlreiche Fälle von schwerem Diabetes melitus bei reichlicher Ausscheidung von Zucker und Acetonkörpern im ruhenden nüchternen Zustande keine krankhafte Steigerung der Wärmebildung haben. Falta hält es für möglich, daß in jenen Fällen, in denen die Ruhenüchternwerte auffallend hoch gefunden sind, eine eiweißreiche Nahrung die Schuld trägt.

Der Nahrungsbedarf eines Diabetikers ist bei geringer körperlicher Arbeit auf 36 Calorien pro kg Körpergewicht abzumessen, vorausgesetzt, daß alle Stoffe vollständig verbrennen. Der Verlust von Zucker und Acetonkörpern durch den Harn muß durch eine ihrem Wärmewert entsprechende Zulage von Fett ausgeglichen werden. Ein bei solchem Kostmaß mit normalem Eiweißgehalt angestellter Stoffwechselversuch zeigt bei Beobachtung der Stickstoffausscheidung und des Körpergewichts, daß, von terminalen Zuständen abgesehen, Eiweiß- und Calorienbedarf der Diabetiker normal sind.

Naunyn[3]) ist der Ansicht, daß Diabetiker auch mit einer Nahrung von viel geringerem Caloriengehalt längere Zeit gut auskommen können. Daß bei stark abgemagerten Patienten ein gegen die Norm erniedrigter Umsatz vorkommt, geht aus Erfahrungen, die in einzelnen Fällen an Fettleibigen, Typhusrekonvaleszenten und anderen abgemagerten Personen gemacht sind, hervor (s. S. 33). Von der die Glykosurie mindernden Wirkung einer knappen Diät machen wir an den sogenannten Gemüsetagen und an den Hungertagen Gebrauch; aber auch längere, 2—3 Wochen dauernde Perioden geringerer Nahrungszufuhr wirken nach dem Prinzip der Schonung günstig, wenn wir auch, ent-

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 123. 204, 331. 1917.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 123. 95. 1916.
[3]) Der Diabetes melitus. Wien. 1900.

sprechend den großen Erfahrungen Noordens [1]), für die Dauer dem Diabetiker eine solche Diät nicht zumuten dürfen.

Gegenüber diesen Feststellungen ist der ungeheure Nahrungsbedarf schwerer Diabetiker bei ungeregelter, insbesondere eiweiß- und kohlehydratreicher Kost noch zu erklären. Unter diesen Verhältnissen ist infolge der spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrung (des Eiweißes) die Wärmebildung stark gesteigert, vermutungsweise stärker, als es bei Normalen der Fall sein würde. Der schwere Diabetes ist durch das Nahrungseiweiß nicht nur in bezug auf die Glykosurie, sondern auch in bezug auf den Gesamtumsatz in abnormer Weise leicht erregbar. Diese Steigerung der Wärmebildung ist aber eine exogene, von der zugeführten Nahrung abhängige. Die Polyphagie bei ungeregelter Kost und ihre unheilvollen Folgen für Zuckertoleranz und Wahrung des Körperbestandes geben einen eindrucksvollen Hinweis auf die Zweckmäßigkeit einer knappen Ernährung im schweren Diabetes, einer so knappen, wie sie eben den Bedürfnissen des Körpers entspricht, und auf die Bedenken, die den Versuchen einer Mastkur in solchen Fällen entgegenstehen.

Der Gaswechsel im Diabetes belehrt uns darüber, welche Stoffe im Körper verbrennen. Der Diabetiker muß bei dem gleichen Umsatz und dem gleichen Sauerstoffverbrauch weniger Kohlensäure ausscheiden als der Gesunde, weil Eiweiß und Fett bei der Lieferung der gleichen Wärmemenge weniger Kohlensäure geben als Kohlehydrate. Der respiratorische Quotient, der bei Verbrennung von Kohlehydraten 1,0, bei der Verbrennung von Eiweiß 0,8, bei der Verbrennung von Fett 0,7 beträgt, muß also im Diabetes sich den unteren Werten nähern, wenn Kohlehydrate nicht verbrennen. Lebt ein normaler Mensch allein von Eiweiß (15%) und von Fett (85%), so beträgt sein respiratorischer Quotient 0,720. Wenn aber im schweren Diabetes aus Eiweiß, das O_2-arm ist, Zucker entsteht, der viel O_2-reicher ist, und wenn dieser Zucker unverbrannt ausgeschieden wird, so erscheint der zur Zuckerbildung aus Eiweiß nötige, durch die Lungen aufgenommene Sauerstoff nicht als CO_2 in der Exspirationsluft, so daß im respiratorischen Quotienten der Zähler und damit der Quotient selbst kleiner werden muß. Ebenso muß die Ausscheidung der Acetonkörper, die auch O_2-reich sind, den respiratorischen Quotienten erniedrigen.

Für diese Verhältnisse gibt Magnus Levy [2]) eine Berechnung in Form der Tabelle Seite 149.

Bei schweren Diabetikern ist der respiratorische Quotient von verschiedenen Untersuchern (Magnus Levy [1]), Weintraud [3]), Benedict und Joslin [1]), Rolly [1]), Grafe-Wolf [1])) mit verschiedenen Apparaten übereinstimmend zwischen 0,71 und 0,74 gefunden worden. Die niedrigen Werte, die Magnus Levy errechnet hat, werden also tatsächlich nicht erreicht. Es ist sehr wohl möglich, daß auch in diesen schweren Fällen noch in beschränktem Maße eine Verbrennung von Kohlehydrat besteht und die Erhöhung des respiratorischen Quotienten bedingt. In leichten

---

[1]) Die Zuckerkrankheit. VII. Aufl. Berlin 1917.
[2]) l. c.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 19. 603. 1894.

Fällen von Diabetes melitus ist der Quotient höher, da ja bei diesen Kranken die Störung der Zuckerverbrennung bei weitem keine vollständige ist. Von großem Interesse ist nun, daß bei schweren Diabetikern, die aus ganz ungeregelter Kost in eine Krankenhausbehandlung kommen, mit der, durch die zweckmäßige Diät herbeigeführten Besserung, die abnorm hohen, exogen bedingten Oxydationen (Sauerstoffverbrauch) abnehmen und der respiratorische Quotient steigt, selbst wenn bei kohlehydratfreier Kost eine völlige Entzuckerung nicht erreicht wird (Rolly, Grafe-Wolf). Wir sehen aus diesem Verhalten, wie oben bereits hervorgehoben, daß der enorme Nahrungsverbrauch der polyphagen schweren Diabetiker gleichzeitig die Verbrennungen steigert, und zwar mehr, als es der Verdauungsarbeit und der normalen spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsmittel entspricht, und die Toleranz für Zucker herabsetzt.

Der Eiweißumsatz des Diabetikers ist bei richtiger Ernährung ein normaler. Gelegentlich kann wohl einmal ein toxischer Eiweißzerfall vorkommen, aber im allgemeinen ist auch der schwere Diabetiker mit Eiweißmengen von 100—120 g in ein Stickstoffgleichgewicht zu bringen. Bei einer nicht geringen Zahl von Zuckerkranken kann und muß man sogar mit der Eiweißration beträchtlich (bis auf 50—60 g) heruntergehen. Aber auch mit diesen kleinen Mengen kommen die

Umsatz	Erfordern Liter O_2	Bilden Liter CO_2	Der R-Qu beträgt	Calorien		
I					I kleine Eiweißration	
100 g Eiweiß	89,2	72,0		414		ohne Abfall
250 g Fett	504,9	356,8		2365		
	594,1	428,8	0,722	2779		
II						
ausgeschieden 60 g Zucker	— 44,8	— 44,8		— 225,6		Abfall von 60 g Zucker
	549,3	384,0	0,699	2554		
III						
ausgeschieden außer 60 g Zucker 20 g Oxybuttersäure	— 19,3	— 17,2		— 91		Abfall von 60 g Zucker und 20 g Oxybuttersäure
	530,0	366,8	0,692	2463		
IV					II große Eiweißration	
150 g Eiweiß	+ 133,8	+ 108,0		+ 620		maximale Zuckerbildung aus Eiweiß
250 g Fett	+ 504,9	+ 356,8		+ 2365		
— 90 g Zucker	— 67,2	— 67,2		— 237		
— 40 g Oxybuttersäure	— 38,7	— 34,4		— 181		
	532,8	363,2	0,682	2467		
V						
150 g Eiweiß	+ 133,8	+ 108,8		+ 620		Zuckerbildung aus Eiweiß und Fett (hypothetisch)
250 g Fett	+ 504,9	+ 356,8		+ 2365		
— 40 g Oxybuttersäure	38,7	— 34,4		— 181		
— 150 g Zucker	111,9	— 111,9		— 561		
	488,1	318,5	0,653	2243		

Patienten aus, ohne daß Körpereiweiß verloren geht. Von den besten Kennern des Diabetes (Naunyn, v. Noorden, Magnus Levy u. a.) wird berichtet, und jeder, der sich mit Diabetikern beschäftigt, weiß es aus eigener Erfahrung, daß Zuckerkranke ihren Eiweißbestand zäh festhalten und an Hunger- und Gemüsetagen nur einen sehr geringen Eiweißverlust erleiden, den sie auch bei N-armer Kost rasch ausgleichen.

Von großem Interesse sind die N-Retentionen, die man bei Zuckerkranken besonders dann trifft, wenn einige Toleranz für Kohlehydrate besteht. So beobachtet man in den kurzen Perioden der Haferkuren nicht selten eine positive Stickstoffbilanz; Rumpf[1]), Lüthje[1]), Falta[1]) haben in längeren Perioden sehr erhebliche N-Retentionen (bis 395 g = 2470 g Eiweiß in 38 Tagen) gesehen. Die Annahme von Lüthje, daß es sich um die Bildung von Aminozucker handelt, ist nicht gerade wahrscheinlich. Aber nach den Ergebnissen neuerer Untersuchungen (s. Eiweißstoffwechsel) ist es nicht zweifelhaft, daß eine Synthese von Aminosäuren aus Ammonium und Ketosäuren im Organismus vor sich gehen kann.

Die Bemessung der Eiweißration des Diabetikers ist von sehr großer Bedeutung, weil die Zahl der eiweißempfindlichen Fälle nicht gering ist. Man versteht darunter solche Kranke, die bei kohlehydratfreier Kost nicht zuckerfrei werden, also auch den Eiweißzucker ausscheiden. Man muß aber auch die Kranken unter diesem Gesichtspunkt betrachten, bei denen Eiweiß durch eine abnorm starke spezifisch-dynamische Wirkung so stark erregend wirkt, daß die allgemeine Toleranz für Kohlehydrat absinkt. Die Eiweißkörper wirken quantitativ verschieden, am stärksten das Caseïn, am wenigsten die Pflanzeneiweißkörper. Man stellt sich diese Wirkung des Eiweißes als die Folge einer Leberreizung vor. Gr. Lusk und J. A. Riche[2]) haben nach der Fütterung von Fleisch und von Aminosäuren beim Hund eine sehr erhebliche Steigerung des Stoffwechsels beobachtet. In der zweiten Stunde nach der Fütterung von 1200 g Fleisch lag der respiratorische Quotient über 0,9, woraus auf die Verbrennung von Kohlehydraten und nicht von Eiweiß geschlossen werden kann. Die Kohlehydrate, die durch die stimulierende Wirkung der Eiweißnahrung mobilisiert werden, verbrennen beim normalen und erscheinen beim schweren Diabetiker im Harn.

Wie verwickelt diese Verhältnisse aber sind, geht aus einer Beobachtungsreihe hervor, die ich gemeinsam mit C. Oehme gemacht habe. Ein Diabetiker bekam nach seiner Entzuckerung, als seine Kohlehydratbilanz positiv war, bei konstanter Kost abwechselnd Zulagen von Milch, Traubenzucker, Caseïn und Kombinationen dieser Stoffe mit und ohne Zusatz von Milchzucker (s. Tabelle S. 151).

Dieser Patient hatte also eine viel größere Toleranz für Traubenzucker und Milchzucker als für Eiweiß, wenn es als Caseïn gegeben wurde. Annähernd die gleiche Caseïnmenge in der Milch wirkte aber weit weniger schädlich. Während bei einer Zufuhr von 500 g Milch und 30 g Traubenzucker 20 g Zucker verbrannt und nur 32 ausgeschieden

[1]) l. c. S. 125.
[2]) Journ. of Biol. Chem. 13. 155. 1912.

wurden, stieg nach 25 g Caseïn, 25 g Milchzucker und 30 g Traubenzucker, eine Zusammenstellung von ungefähr dem gleichen Caseïn- und Kohlehydratgehalt, wie er einer Lösung von 30 g D in 500 g Milch entspricht, die Glykosurie auf 89 g, so daß sich eine negative Bilanz von 34 g ergab. Hier ist vielleicht an die Wirkung jener eigenartigen Nahrungshormone zu denken, die auch in der Milch enthalten sind (s. S. 25—28).

Zulage	Kohlehydratgehalt der Zulage	Zucker im Harn	Zuckerbilanz	
30 g Traubenzucker	30 g	7,19	+ 22,81	Durchschnitt aus 3 Versuchstagen
25 g Casein	0	21,8	— 21,8	Durchschnitt aus 3 Versuchstagen
200 g Milch + 30 g D + 25 g Milchzucker	66,3	50,54	+ 15,76	1 Tag
500 g Milch + 30 g D	52,5	32,19	+ 20,31	Durchschnitt aus 3 Versuchstagen
25 g Caseïn + 30 g D + 25 g Milchzucker	55,0	89,29	— 34,29	1 Tag
400 g Milch	18,0	0,60	+ 17,40	Durchschnitt aus 2 Versuchstagen

Um die Eiweißempfindlichkeit eines Diabetikers festzustellen, empfiehlt es sich zuerst, eine nicht zu kleine Menge (120 g) Eiweiß (entsprechend ca. 20 g Harnstickstoff) zu geben und in geeigneter Weise die Kohlehydrate zu entziehen. Wird dadurch eine Entzuckerung nicht erreicht, so gibt eine allmähliche Abnahme der Eiweißration in Stufen von je 20 g in einfacher Weise eine Einsicht in den Grad der Störung. Läßt man dann den Patienten bei der Eiweißmenge, die seiner Toleranz entspricht, oder sorgt man in geeigneten Fällen durch Einschiebung von Hungertagen und Gemüsetagen für eine noch weitergehende „Schonung des Stoffwechsels", so wird man in nicht wenigen Fällen schöne Erfolge erzielen.

Eine qualitative Änderung im Eiweißabbau besteht im einfachen Diabetes nicht, wenn keine Acidose vorhanden ist (s. d.).

Auch die Anomalien des **Fettstoffwechsels** werden zusammen mit der Acidose abgehandelt werden. Eine Zuckerbildung aus Fett findet in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle des menschlichen Diabetes nicht statt. Einzelne fettempfindliche Fälle, die beobachtet worden sind, stellen keinen hinreichenden Beweis für eine solche Umlagerung dar. Wenn auch das Fett in der Norm den Gesamtstoffwechsel von allen Nahrungsstoffen am wenigsten steigert (spezifisch-dynamische Wirkung nach M. Rubner), so liegt doch die Möglichkeit nahe, daß in dem empfind-

lichen Organismus des Diabetikers gelegentlich eine solche Reizwirkung eintritt, wie wir sie beim Eiweiß kennen gelernt haben. Aber auch in diesen Fällen geschieht das erst bei einer so großen Fettmenge, wie sie praktisch für die Ernährung nicht in Betracht kommt. Fett ist für den Diabetiker die unschädlichste Nahrung und von der Fähigkeit, es ohne Störung des Appetits und der Verdauungsorgane zu verzehren, hängt häufig das Schicksal der Patienten ab.

Der Kohlehydratstoffwechsel. Nur in seltenen und vorgeschrittenen Fällen besteht eine dauernde gänzliche Unfähigkeit der Verwertung von Kohlehydraten. In den meisten Fällen gelingt es die Kohlehydrattoleranz zu heben und eine positive Zuckerbilanz zu erzielen. Daß die Körpertemperatur, der Zustand des Nervensystems und die Beschaffenheit der Nieren auf die Glykosurie von Einfluß sind, haben wir bereits gehört.

Der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln ist bei der Zuckerkrankheit des Menschen stark vermindert. Reichlich Glykogen findet sich aber in den Leukozyten und in dem Epithel der Henleschen Schleifen.

Der Blutzucker ist im Anfang der Krankheit durchaus nicht immer erhöht. Es wäre ein Fehler, aus diesem Verhalten des Blutzuckers einen echten Diabetes auszuschließen und einen renalen anzunehmen. Auf der Höhe der Krankheit finden wir aber stets hohe Blutzuckerwerte, die 0,40% nur selten übersteigen. Der höchste Wert, der wohl beobachtet ist, beträgt in einem Fall von Coma diabeticum 1,96%[1]).

Sehr wichtig und interessant ist, daß, wie Noorden zuerst festgestellt hat, in jedem langdauernden Diabetes die Blutzuckernierenbeziehung sich ändert, so daß die Niere für Zucker undurchgängiger wird wie beim Normalen. Ganz besonders kann das dann der Fall sein, wenn, wie im Verlauf des Diabetes nicht selten, eine Nierensklerose entstanden ist.

Auch die Zerebrospinalflüssigkeit hat beim Diabetiker einen hohen Zuckergehalt, ebenso Ödemflüssigkeit, Inhalt von Brandblasen u. ä.[2]).

Von besonderem Einfluß auf den Kohlehydratverbrauch beim Gesunden ist die Muskelarbeit. Auch beim Diabetiker sehen wir in nicht zu schweren Fällen durch Muskelarbeit die Glykosurie sinken (E. Külz). Beim Normalen wird durch Muskelarbeit der Blutzuckergehalt erheblich herabgesetzt (Weiland[3])); nicht selten geht eine kurzdauernde Steigerung voran[4]). Wir haben solche Untersuchungen an Diabetikern, teilweise unter gleichzeitiger Bestimmung der Milchsäure im Blute, vorgenommen und gefunden, daß nach kurzer anstrengender Muskelarbeit der Blutzuckergehalt in nicht zu schweren Fällen deutlich abnimmt. In schweren Fällen bleibt der Zuckergehalt gleich oder er steigt sogar; in einem sehr ernsten Falle mit erheblicher Acidose und

---

[1]) Sohn, Kongr. Zentralbl. 9. 226. 1914.
[2]) Eigene Beobachtungen.
[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 223. 1908.
[4]) L. Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 22; G. Zachariae, Über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Gehalt des Blutes an Zucker bei Gesunden und Diabetikern. Inaug.-Diss. Göttingen 1914; G. Lillie, Zeitschr. f. exp. Med.

Lipämie wurde durch eine kurze und leichte Arbeit am Ergostaten ein Steigen des Blutzuckergehalts von 0,275 auf 0,377% bewirkt. In einigen Beobachtungen konnten wir auch im Diabetes melitus eine Vermehrung der Milchsäure im Blute durch Muskelarbeit nachweisen.

Diese Blutzuckeruntersuchungen vor und nach Muskelarbeit haben neben dem theoretischen ein erhebliches praktisches Interesse. Die Glykosurie, die man in der 24stündigen Harnmenge findet, ist von sehr vielen Faktoren abhängig. Die Änderung der Glykämie, die man in Blutproben feststellt, die kurze Zeit nacheinander entnommen sind, ist bei geeigneter Versuchsanordnung allein auf die Muskelarbeit zurückzuführen, so daß man die wichtige Frage, ob und wieviel körperliche Arbeit einem Patienten zuträglich ist, beantworten kann.

Von großer praktischer Bedeutung und ebenso großem theoretischen Interesse sind die Kohlehydratkuren, die durch die von Noorden begründete Haferkur in die Ernährung des Diabetikers eingeführt wurden. Es gibt Diabetiker, die nach zwei bis drei vorbereitenden Gemüsetagen bei der Ernährung mit Hafermehl (oder Weizenmehl), Butter und wenig Eiweiß (Eier oder Pflanzeneiweiß) eine erhebliche Toleranzsteigerung für Zucker haben, so daß die vorher negative Kohlehydratbilanz positiv wird. Diese Wirkung der Kohlehydratkuren ist bis heute nicht erklärt. Sicher ist, daß die Schonung des Stoffwechsels durch die Vorbereitungstage und die Eiweißarmut der Kost, zum mindesten bei manchen Kranken, an der Wirkung beteiligt ist. Klotz[1]) glaubt gefunden zu haben, daß die Haferstärke im Darm durch die Bakterien abgebaut wird, so daß Gärungssäuren entstehen, die intermediär weiter oxydiert werden. Im Gegensatz dazu soll die Weizenstärke als Zucker resorbiert werden. Für den Diabetiker trifft diese Deutung jedenfalls nicht zu. Die Zahl der Fälle, in denen mit Weizenmehl dieselbe Wirkung erzielt worden ist wie mit Hafermehl, spricht gegen diese Deutung ebenso, wie die Fälle, in denen man mit reiner Haferstärke die günstige Wirkung des Hafermehls nicht erreichte. Man hat daher Hilfsstoffe in den Mehlen angenommen. Daß diese Stoffe nicht fermentativer Natur sind, geht wohl aus ihrer Kochbeständigkeit hervor. Dagegen scheinen sie gegen höhere Temperaturen empfindlich zu sein, da Backwerk aus Hafermehl den günstigen Einfluß der Hafersuppen und -breie nicht besitzt. Mit alkoholischen Haferextrakten scheinen die Erfolge der Haferkur nicht erreichbar zu sein. Vielleicht handelt es sich hier um ähnliche Stoffe, wie sie für das Wachstum und zur Verhütung von Beri-Beri etc. notwendig sind (Nahrungshormone).

Manche Diabetiker sollen eine größere Toleranz für Lävulose haben, gleich den Verhältnissen, wie sie von einigen Untersuchern auch bei dem Pankreasdiabetes des Hundes gefunden worden sind. Man hat daher für Zuckerkranke Vegetabilien (Topinamburmehl, Artischocken, Schwarzwurzeln) empfohlen, die statt der Stärke Inulin, ein Polysaccharid der Lävulose, enthalten. Bei diesen Nahrungsmitteln hat man aber nach wiederholter Darreichung ein Sinken der Toleranz beobachtet. Die

---

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 8. 601. 1911.

Meinungen, ob und in welchen Fällen Inulinkuren von Nutzen sind, sind noch geteilt [1]).

Von sehr großem Interesse ist der Wasserhaushalt des Diabetikers. Da der Zuckergehalt des menschlichen Harns nur selten höher als 10% gefunden wird, so wird eine sehr große Zuckerausscheidung immer mit großen Harnmengen einhergehen. Aber Harnmenge und Zuckerkonzentration stehen durchaus nicht immer in einem Verhältnis. Noorden [2]) gibt Durchschnittswerte in folgender Tabelle:

Harnmenge	Spez. Gewicht	% Zucker
1 500— 2 000 ccm	1 025—1 030	2—3
2 500— 4 000 „	1 030—1 036	3—5
4 000— 6 000 „	1 032—1 040	4—7
6 000—10 000 „	1 036—1 046	6—9

Es kommen aber sowohl normale Harnmengen mit hohem Zuckergehalt (6%) vor, als sehr große Harnmengen von sehr geringer Zuckerkonzentration (0,5%). Und in diesen Fällen stehen die Symptome der Polydipsie und Polyurie zur Störung des Kohlehydratstoffwechsels in einem Mißverhältnis. Zweifellos ist die Beschaffenheit der Niere und ihre Fähigkeit eine höhere Zuckerkonzentration herzustellen, für diese Verhältnisse von Bedeutung. Und immer wieder muß darauf hingewiesen werden, daß eine Funktionsschwäche unabhängig von nephritischen Veränderungen besteht, und daß aus dem Fehlen von Albuminurie etc. auf die normale Abwicklung aller Teilfunktionen nicht geschlossen werden darf. Bei der Entzuckerung des Diabetikers fällt mit dem Prozentgehalt des Zuckers die Wassermenge meistens gleichzeitig ab. Aber auch hier kommen Ausnahmen vor, so daß die Polyurie länger bestehen bleiben kann als die hohe Zuckerausscheidung. Es kann sehr wohl sein, daß in diesen Fällen die Gewohnheit der reichlichen Wasseraufnahme die Ursache dieser Erscheinung ist. Aber die Möglichkeit, daß die Polyurie, verursacht durch nervöse und innersekretorische Faktoren, in einer gewissen Unabhängigkeit von den Störungen des Kohlehydratstoffwechsels besteht, ist in diesen Fällen ebensowenig abzuweisen, wie in denen, die große Harnmengen und kleine Zuckerkonzentrationen haben (s. auch Diabetes insipidus).

Nur bei Diabetikern mit hochgradig dekompensiertem Stoffwechsel und wilder Diät kommt es zu Wasserverlusten des Körpers, die bei Regelung der Kost rasch ausgeglichen werden.

Nicht selten, insbesondere bei Haferkuren und Darreichung größerer Mengen von Alkalien, findet Wasserretention statt, die zu Ödemen führt (s. Ödem).

Durch diese Wasserretention werden starke Gewichtszunahmen bewirkt.

Störungen des Mineralstoffwechsels kommen bei dem Diabetes nur im Zustand der Acidose vor, wo sie besprochen werden.

Eine Glykosurie kann, wie wir gesehen haben, auf sehr verschiedene Weise entstehen. Als Hauptorgane kommen in Betracht: Pankreas,

[1]) Vgl. Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1912.
[2]) Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. 1910. S. 121.

Leber, Zentralnervensystem, Niere. Die Wirkungen der Nebenniere, Hypophyse und Schilddrüse sind neurochemische und können bei Betrachtung der großen Zusammenhänge dem Nervensystem eingeordnet werden. Eine unter dem Einfluß des Nervensystems erfolgende zu große Glykogenolyse, eine toxische Schädigung der Leber, eine zu große Belastung mit löslichen Kohlehydraten und eine funktionelle Änderung der Nieren können Glykosurien veranlassen, die mit dem echten Diabetes melitus nur das Symptom der Glykosurie (und in den ersten vier Fällen auch das der Hyperglykämie) gemeinsam haben, aber nicht als Diabetes zu bezeichnen sind. Näher steht dieser Erkrankung die vorübergehende Zuckerausscheidung, die bei leichteren Affektionen des Pankreas eintritt. Für nicht wenige Fälle von echtem Diabetes melitus ist die Ursache in einer Krankheit der Bauchspeicheldrüse anatomisch nachweisbar. Jedenfalls kommt diesem Organ für die Entstehung der Zuckerkrankheit eine überragende Bedeutung zu. Über die Theorie des menschlichen Diabetes gilt daher dasselbe wie für den Pankreasdiabetes.

Zehntes Kapitel.

Lävulosurie, Lactosurie, Pentosurie.

Die Lävulosurie.

Da Rübenzucker (Rohrzucker) 50% Lävulose enthält, einen Bestandteil unserer täglichen Nahrung bildet, da Lävulose unter normalen Verhältnissen im Körper und im Harn nicht gefunden wird, so bleiben für ihr Verschwinden nur zwei Wege offen: die unmittelbare Verbrennung und die Umwandlung in Dextrose. Im Reagensglas geht unter der Einwirkung von Alkalien Lävulose leicht in Dextrose über. Der Weg führt vielleicht über die Enolform (s. S. 106). Auch in der Leber findet eine sehr rasche Umlagerung statt [1]). Daß hier ebenfalls als Zwischenprodukt die Enolform entsteht, schließt Isaac [1]) aus der Tatsache, daß Lävulose viel schneller verbrennt als Dextrose. Der Enolform muß wegen ihrer Doppelbindung eine besonders leichte Angreifbarkeit zukommen. Auch beim Diabetiker findet die Umwandlung der Dextrose in Lävulose statt. Nach Lävulosefütterung ist oft eine Steigerung der Dextroseausscheidung, aber keine Lävulosurie zu beobachten. Eine solche Umwandlung ist für den Körper sehr nützlich, da nicht alle Organe (z. B. Herz und Darmmuskulatur) die Fähigkeit haben, Lävulose zu verbrennen. Daß diese Funktion der Leber vor anderen geschädigt sein kann, so daß eine alimentäre Lävulosurie entsteht, werden wir bei dem Kapitel „Leber“ ausführlich erörtern. Bei dem Diabetes melitus scheint eine gleichzeitige Ausscheidung von Lävulose (eine gemischte Meliturie) nichts Seltenes zu sein. Nur in wenigen Fällen ist eine reine Lävulosurie beobachtet worden. Es handelt sich um neurotische Patienten, die nur nach Zufuhr von Fruchtzucker und Rohrzucker den

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. 78. 1914.

linksdrehenden Zucker ausscheiden. In einem sehr gut beobachteten Falle hat O. Neubauer [1]) nach Inulin, einem Polysaccharid der Fruktose, keine Zuckerausscheidung gefunden. Es handelt sich also nicht um eine Fruktosediabetes, sondern um eine Fruktosurie. Auch die Zuführung aller anderen Zucker außer Fruktose ist in den meisten Fällen ohne Einfluß. Einen sehr merkwürdigen Fall von gemischter Meliturie hat gleichfalls Neubauer beschrieben. Der Kranke schied auch bei fruktosefreier Nahrung nach Traubenzucker und Stärke Lävulose aus. Es mußte also eine Umwandlung von Dextrose in Lävulose stattgefunden haben. Dieser Fall kann als Fruktosediabetes bezeichnet werden. In allen beobachteten Fällen hörte die Lävuloseausscheidung bei kohlehydratfreier Kost auf. Es gibt also keine Lävulosurie, die einem schweren Diabetes entsprechen würde. Sehr auffallend und auch theoretisch bedeutungsvoll war in dem ersten Fall Neubauers, daß eine Assimilationsgrenze für Lävulose nicht bestand. Ob viel oder wenig Fruktose gegeben wurden, immer erschienen 15—17% im Harn. Neubauer glaubt, daß die Glykogenbildung aus Lävulose auch beim Normalen keine vollständige ist und daß etwa 15% unmittelbar verbrannt, vom Fruktosuriker aber ausgeschieden werden. Dafür spricht, daß nach Zuckerzufuhr rasch eine Steigerung der Kohlensäurebildung um etwa 15% erfolgt. Ob diese Auffassung richtig ist, steht dahin. Isaac hat bei der Leberdurchblutung eine so schnelle Dextrosebildung aus Lävulose gefunden, daß für den Gesunden bei den viel günstigeren Verhältnissen der natürlichen Resorption eine völlige Umwandlung angenommen werden muß. Aber bei der alimentären Zuckerausscheidung e sacharo (und auch in vielen Fällen von Diabetes) ist die Lage der Dinge überhaupt nicht so einfach, daß man von einer Assimilationsgrenze und einer Zuckerbilanz sprechen kann. Eine Bilanzglykosurie liegt vor, wenn z. B. bei Zufuhr von 100 g Zucker 80 g, und bei Zufuhr von 200 g 180 g ausgeschieden werden. Bei der alimentären Glykosurie ist das aber nicht der Fall. Es werden dann etwa 5 bis 18 g Zucker ausgeschieden. Die Assimilation liegt also bei 95 und 182 g. Man muß der Bilanzglykosurie diese zweite Form der Zuckerausscheidung scharf gegenüberstellen, die vielleicht als Reizglykosurie aufgefaßt werden kann (vgl. S. 139—141).

Zum Nachweis der Lävulose dient die Linksdrehung unter der Voraussetzung, daß andere linksdrehende Substanzen (Eiweiß, β-Oxybuttersäure) fehlen, bei gemischter Meliturie die fehlende Übereinstimmung zwischen Reduktion und Drehung, die Seliwanoffsche Probe (mit Salzsäure und Resorcin) und vor allem das mit Methylphenylhydrazin $C_6H_5 \cdot N(CH_3) \cdot NH_2$ gebildete Osazon [2]), das merkwürdigerweise aus Aldosen nicht entsteht.

Die Lactosurie.

Milchzucker wird bei parenteraler Zufuhr nicht verbrannt, sondern ausgeschieden. Die Milchzuckerbildung erfolgt in der Brustdrüse. Die dazu notwendige Umwandlung von Dextrose in Galaktose muß aber auch

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1525.

[2]) Berl. Ber. 35. 959. 1902.

sonst möglich sein, da Galaktoside in der Substanz des Nervensystems enthalten sind. Auch im Kolostrum findet sich bereits Lactose. Vor der Entbindung und bei plötzlicher Unterbrechung des Stillens ist die Gelegenheit zur Resorption von Milchzucker aus der Brustdrüse gegeben, was einer parenteralen Einverleibung gleichkommt und somit zur Lactosurie führen muß. Die Lactosurie der Wöchnerinnen, die von Hofmeister entdeckt würde, ist ein häufiges, die Lactosurie von Milchkühen ein physiologisches Vorkommnis. Bei Säuglingen mit schweren Magendarmkrankheiten, auch wenn sie mit Frauenmilch ernährt wurden, ist eine alimentäre Lactosurie beobachtet worden. Unter diesen Verhältnissen kann gleichzeitig eine Galaktosurie bestehen, da die Galaktose auch bei Gesunden eine viel niedrigere Assimilationsgrenze hat als die Dextrose. Bei Krankheiten kann die Funktion der Umbildung von Galaktose in Traubenzucker vorzugsweise geschädigt sein. (Näheres darüber s. Kap. „Leber".)

Die Erkennung des Milchzuckers im Harn gründet sich auf die positiven Reduktionsproben, die Rechtsdrehung, das Osazon und die fehlende Gärung mit Bierhefe.

Dasselbe Verhalten zeigt aber die freie Glykuronsäure. Zur Unterscheidung dienen deren Farbenreaktionen (mit Orcin, Phloroglucin, Naphthoresorcin) einerseits, und das Gärungsvermögen, das im Milchzuckerharn nach Hydrolyse mit 5% Schwefelsäure eintritt.

Die Pentosurie.

Im Pflanzenreich kommen hochmolekulare Polysaccharide der Pentosen, Pentosane, weitverbreitet, freie Pentosen aber überhaupt nicht vor. Die Pflanzenfresser nehmen Pentosane in großen Mengen auf und verbrennen sie, ohne daß eine Pentosenausscheidung eintritt. Auch der Mensch ist imstande, komplexe Pentosen der Nahrung zu verbrennen. Diese Toleranz ist aber keine unbeschränkte, so daß eine alimentäre Pentosurie nach dem Genuß von Früchten häufig ist. Im Tierkörper kommen Pentosen, gebunden in den Nucleïnsäuren, vor. Da die Bildung der Nucleïnsäuren z. B. im bebrüteten Ei eine Entstehung von Pentose voraussetzt, so ist der Tierkörper befähigt Pentose zu bilden. Auf welchem Wege sie entsteht, ist noch unbekannt. Bei Fäulnis bildet sich eine Pentose (l-Xylose) aus Glykuronsäure durch Abspaltung der Carboxylgruppe. Eine Oxydation von Traubenzucker zu Glykuronsäure ist aber bei einem freien Zucker nicht gut denkbar, da die Aldehydgruppe viel leichter angreifbar ist als die Alkoholgruppe. Man wird also, entsprechend der Theorie von Ringer (S. 141, 142), auch für den Abbau der Hexose zu Glykuronsäure, und wenn das der Weg zur Pentosebildung ist, auch für den Abbau zur Pentose eine Glykosidvorstufe annehmen müssen.

Im Jahre 1892 hat Salkowski[1]) bei einem Morphinisten die echte Pentosurie entdeckt. Seitdem ist eine kleine Anzahl von Fällen dieser Art beschrieben worden, die zum Teil Neurotiker, Alkoholiker und Morphinisten, auch einen Cocaïnisten, zu einem anderen Teil aber ganz

[1]) Zeitschr. f. med. Wiss. 1892, Nr. 19 u. 32.

gesunde Menschen betrafen. Bei einigen bestand gleichzeitig oder abwechselnd eine Ausscheidung von Traubenzucker. Die Menge an Pentose, die bei einem Pentosuriker im Verlaufe eines Tages ausgeschieden wird, geht nicht über 30—36 g, ist also erheblich kleiner als Zuckerausscheidungen beim Diabetiker, aber erstaunlich groß im Vergleich zu dem Vorrat an gebundenen Organpentosen, der nur den dritten Teil der genannten Zahl beträgt. Konzentrationen von mehr als 1% Pentose im Harn werden gewöhnlich nicht beobachtet.

Die charakteristischen Eigenschaften des Pentoseharns sind Reduktionsvermögen bei optischer Inaktivität und Gärungsunfähigkeit. Die Reduktion erfolgt langsam und schubweise, weil die Pentose sich nicht oder nicht vollständig in freiem Zustand im Harn befindet [1]). Nach Neuberg ist die Pentose im Harn an Harnstoff gebunden.

$$CH_2(OH)\cdot(CH\cdot OH)_3\cdot CH = N\cdot CO\cdot NH_2.$$

Erst beim Kochen zum Zweck der Reduktion tritt die Spaltung ein. Die Pentose bildet ein Phenylosazon vom Schmelzpunkt 159°. Sehr charakteristisch sind die Farbenreaktionen mit Orcin und Phloroglucin, die von einer außerordentlichen Empfindlichkeit sind und erst bei einer Verdünnung der Pentose von 1 : 100 000 versagen [2]). Diese Reaktionen werden in gleicher Weise von der Glykuronsäure gegeben, sind also allein zur Erkennung der Pentosen nicht ausreichend. Eine sehr beachtenswerte Fehlerquelle liegt nach Umber [3]) darin, daß die meisten Filtrierpapiere Pentosenreaktionen geben, und daß durch Herauslösen der betreffenden Substanz eine Pentosenreaktion im Harn vorgetäuscht werden kann. Neuberg [4]) hat zum erstenmal die chemische Natur einer Harnpentose aufgedeckt. Er fand eine optisch inaktive racemische Arabinose. Dieser Befund ist sehr merkwürdig, weil in der ganzen belebten Natur das Baumaterial aus optisch aktiven Substanzen besteht. Diese Substanz wird nicht in der Nahrung zugeführt; ihre Ausscheidung ist gänzlich unabhängig von der Zusammensetzung und dem Kohlehydratgehalt der Nahrung. Auch zu der Pentose der Nucleïnsäure hat die Arabinose keine Beziehungen. Es bleibt daher gar keine andere Möglichkeit als daß auch diese Pentose im Organismus des Pentosurikers gebildet wird. Neuberg hat auf Grund des sterischen Baues und der Neigung der Galaktose in optisch inaktive Systeme überzugehen, diesen Zustand als Muttersubstanz angenommen. Luzzatto [5]) hat bei einem Pentosuriker nur nach Darreichung von Galaktose eine Vermehrung der Pentose gefunden. Klercker [6]) sah keinen Einfluß durch Pentose. In anderen Fällen sind auch andere Pentosen gefunden worden, so Gemische von l- und r-Arabinose mit Überwiegen der l-Komponente, d-Xylose [7]), l-Ribose [8]). Diese Mannigfaltigkeit der Befunde erinnert

---

[1]) C. Neuberg, Ergebn. d. Physiol. 3. I. 409. 1904.
[2]) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 48. H. 5/6. 1901.
[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1901. Nr. 3.
[4]) Berl. Ber. 33. 2243. 1900.
[5]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Festschrift für Schmiedeberg. 366. 1908.
[6]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 108. 277. 1912.
[7]) Zemer u. Waltuch, Biochem. Zeitschr. 58. 410. 1913.
[8]) Levene u. Le Forge, Journ. of Biol. Chem. 15. 481. 1913.

an die Umlagerungen, die die Hexosen im Tierkörper erfahren, und machen das Wesen der Pentosurie nicht rätselhafter, als es uns auch vor ihrer Kenntnis war.

Elftes Kapitel.

Die Fette.

Chemie der Fette.

Die Hauptmasse der Fette in den tierischen und pflanzlichen Organismen sind Glycerinester höherer Fettsäuren, und zwar im wesentlichen der der normalen Reihe angehörenden Palmitinsäure ($C_{16}H_{32}O_2$) und Stearinsäure ($C_{18}H_{36}O_2$) und der ungesättigten Ölsäure ($C_{18}H_{34}O_2$), die mitten im Molekül eine ungesättigte Bindung hat.

$$CH_3 \cdot (CH_2)_7 \cdot CH = CH \cdot (CH_2)_7 \cdot COOH.$$

Der Sitz dieser Bindung ergibt sich aus einer vorsichtigen Oxydation, bei der zwei Säuren von je neun C-Atomen entstehen.

Glycerin und Fettsäuren verbinden sich zu Fett so, daß sich an jedes der drei Alkoholradikale des Glycerins ein Fettsäurerest anlagert. Die Fette sind also Triglyceride. Die drei Radikale sind gewöhnlich identisch, so daß Tripalmitin, Tristearin und Triolein entsteht; es kann sich aber auch das Glycerin mit verschiedenen Fettsäureradikalen verestern.

Die Reaktion von Glycerin mit Palmitinsäure geht nach folgender Gleichung vor sich:

$$\begin{array}{l} CH_2 \cdot OH \\ | \\ CH \cdot OH \\ | \\ CH_2 \cdot OH \end{array} + \begin{array}{l} HOOC \cdot C_{15}H_{31} \\ \\ HOOC \cdot C_{15}H_{31} \\ \\ HOOC \cdot C_{15}H_{31} \end{array} = \begin{array}{l} CH_2 \cdot O \cdot OC \cdot C_{15}H_{31} \\ | \\ CH \cdot O \cdot OC \cdot C_{15}H_{31} \\ | \\ CH_2 \cdot O \cdot OC \cdot C_{15}H_{31} \end{array} + 3\,H_2O$$

Tripalmitin

Außer den Glyceriden kommen in der Natur, auch im Tierkörper, in großer Zahl Fettsäureester vor, in denen Alkohol und Säure dieselbe Zahl von C-Atomen haben. Ihre Entstehung erklärt sich aus der Cannizzaroschen Aldehydumlagerung, die eine gekoppelte Oxydations-Reduktion ist, bei der ein Aldehyd zu Säure oxydiert, der andere zu Alkohol reduziert wird. Gewebssäfte enthalten Fermente, die diese Umlagerung beschleunigen (Parnas[1])).

Die Fette sind Gemische der Triglyceride, von denen Tristearin und Tripalmitin bei gewöhnlicher Temperatur fest sind, Triolein flüssig ist. Von dem Gehalt an Triolein hängt daher der Schmelzpunkt eines Fettes ab. Flüssige Fette (Öle) finden sich vorwiegend in Pflanzen und in Kaltblütern.

[1]) Biochem. Zeitschr. 28. 274. 1910.

Fettresorption, Lipasen.

Das Fett, das in den Tieren abgelagert wird, entstammt in erster Linie dem Fett der Nahrung. In ihr ist Fett von sehr verschiedenem Schmelzpunkt und in sehr wechselnder Verteilung enthalten und von diesen beiden Qualitäten wird das Maß an Verdauungsarbeit bestimmt, das zur Aufnahme von Fett notwendig ist. Die geringste Arbeit macht die Milch, in der das Fett in Form einer sehr feinen Emulsion enthalten ist. Im Darmkanal werden alle Fette in eine möglichst feine Verteilung durch die Galle gebracht, die durch ihren Gehalt an gallensauren Salzen und Seifen ein großes Lösungsvermögen für Fette hat. Seifen und gallensaure Salze sind Stoffe von großer Oberflächenaktivität, die an die Grenzfläche von Fett zu Wasser gehen, die dort herrschende Oberflächenspannung herabsetzen und so eine Vergrößerung der Oberfläche herbeiführen. Die Oberfläche kann so groß werden, daß eine Emulsion entsteht. Bekanntlich kann man Öl durch Hinzufügen von Seife in Wasser emulgieren. Eine solche physikalische Vorbereitung im Darm begünstigt die Fettspaltung, die durch Fermente, Lipasen, bewirkt wird. In der ganzen Lebewelt sind Lipasen vorhanden, so bei den Pflanzen vor allem in den fettreichen Samen. Diese Fermente sind von so großer Wirksamkeit, daß die Fett- und Seifenindustrie die Spaltung der Fette in immer steigendem Maße durch Lipasen (aus Ricinussamen) besorgen läßt. Überall wo Depotfett vorhanden ist, treffen wir auch Lipasen. Es ist wahrscheinlich, daß diese Fermente das Fett spalten, um den löslichen Spaltprodukten den Austritt aus der Zelle zu ermöglichen. Daß eine Zelloberfläche für Neutralfett durchgängig ist, muß bezweifelt werden. Wir werden hören, daß sogar der Resorption durch das Darmepithel eine Fettspaltung vorausgehen muß, und dürfen wohl daraus schließen, daß, wenn diesem Epithel, das für Aufnahme am besten angepaßt ist, die Fähigkeit der Resorption von Neutralfett fehlt, es allen andern Zellen nicht zuerkannt werden darf. Das Fett muß also vor seiner Aufnahme in die Zelle und vor seiner Abgabe aus der Zelle zerlegt und unmittelbar danach wieder synthetisiert werden. Es ist nun von größtem Interesse, daß die Lipasen ebensowohl die Spaltung der Fette besorgen, als die Fettbildung aus Glycerinen und Fettsäuren. Wir haben öfters von reversiblen Reaktionen im chemischen Betriebe der Organismen gesprochen. Hier sehen wir, daß die beiden entgegengesetzten Reaktionen durch dasselbe Agens bewirkt werden. In welcher Richtung der Vorgang verläuft, ist von den Konzentrationen der beteiligten Stoffe und von äußeren Bedingungen, vor allem auch vom Wassergehalt, abhängig. Kastle und Loewenhart[1]) haben zuerst festgestellt, daß die Lipase aus Pankreas imstande ist, aus Buttersäure und Alkohol Äthylbutyrat zu bilden. Lipasen aus Ricinussamen und Pankreas bilden bei völligem Ausschluß von Wasser aus Ölsäure und Methylalkohol Methyloleat, aus Glycerin und Ölsäure Triolein. Galle und gallensaure Alkalien beschleunigen die Fettsynthese.

Die Fette der Nahrung kommen im Magendarmkanal unter den Einfluß der sehr wirksamen Pankreaslipase. Es herrscht jetzt wohl

[1]) Amer. Chem. Journ. 24. 491. 1900.

übereinstimmend die Ansicht, daß das Fett erst nach seiner Spaltung resorptionsfähig ist, und daß in der Darmwand die Spaltstücke wieder zu Fett synthetisiert werden. Fehlt die Pankreaslipase, so tritt eine erhebliche Behinderung der Fettspaltung und somit auch der Fettresorption ein, und etwa die Hälfte des aufgenommenen Fettes wird mit dem Kot ausgeschieden. Die Wirksamkeit des Pankreasferments wird wesentlich erhöht durch die Galle. Die Notwendigkeit dieser beiden Verdauungssäfte für eine normale Fettresorption war bereits den alten Physiologen bekannt. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß es die gallensauren Salze sind, die eine Verstärkung der Pankreaslipase bewirken. Ist der Zutritt von Galle und Pankreassaft in den Darm aufgehoben, so finden wir die stärksten Beschränkungen der Fettresorption (bis 90% des Nahrungsfettes).

Bei der Fettspaltung entstehen Fettsäuren und Glycerin. Die Fettsäuren werden teils durch die Vermittlung der Galle in Lösung gehalten, teils durch die Anwesenheit von alkalisch reagierenden Salzen ($NaHCO_3$) als Seifen (fettsaure Alkalien) löslich. In Fällen von Abschließung von Galle und Pankreassaft vom Darm finden wir im Kot nicht ausschließlich Neutralfett, sondern auch Fettsäuren und Seifen. Dieser scheinbare Widerspruch klärt sich dadurch, daß auch der Darmsaft eine Lipase enthält, und daß im Dickdarm das Fett durch Bakterien gespalten wird. Die an diesem Ort erfolgende Spaltung ist für den Organismus aber ohne Nutzen, da hier keine wesentliche Resorption mehr erfolgt. Der Fettstuhl ist voluminös, von lehmartiger Beschaffenheit und von saurer Reaktion. Im mikroskopischen Bilde sieht man Fetttropfen und häufig Fettsäuren und Seifen in nadelförmigen Krystallen. Löst man diese Krystalle durch vorsichtiges Erwärmen nach Zusatz konzentrierter Essigsäure, so entstehen Tropfen, aus denen beim Erkalten die Fettsäuren wieder auskrystallisieren. Auch die löslichen (Alkalien) Seifen kann man auf diese Weise sichtbar machen.

Depotfett, Zellfett.

Daß das Fett der Nahrung, das in die Darmepithelzelle als Fettsäure und Glycerin eingetreten ist, wieder synthetisiert wird, hat man aus chemischen und histologischen Untersuchungen geschlossen. Den klarsten Beweis für diese Synthese liefert wohl die durch viele Versuche sichergestellte Tatsache, daß es möglich ist, körperfremde Fette zum Ansatz zu bringen. So haben Lebedeff[1]) und I. Munk[2]) in einem Hund Hammeltalg, in einem zweiten Rüböl zur Anlagerung gebracht, zwei Fette, deren Schmelzpunkte von dem des Hundefettes sehr verschieden sind. Solche Versuche sind mit demselben Resultat auch mit anderen Fetten, sogar mit jodierten und bromierten, gemacht worden. Das Fett, soweit es sich um Depotfett handelt, verhält sich also ganz anders als das Eiweiß. Trotzdem finden wir, daß jede Tierart ein Fett von annähernd konstantem Schmelzpunkt hat. Das kommt

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 6; Korrespondenzbl. f. deutsch. med. Wiss. 1881. 8.
[2]) Virch. Arch. 95. 407. 1884.

zweifellos daher, daß das Fett als Nahrungsmittel der Tiere eine sehr untergeordnete Rolle spielt, und daß das Nahrungsfett gegenüber dem Fett, welches sich aus Kohlehydraten bildet, an Menge sehr zurücktritt. Abderhalden und Brahm [1]) haben gezeigt, daß das Fett außerhalb des Fettdepots, das in Drüsenzellen enthalten, einen sehr abweichenden chemischen Bau und eine ganz andere biologische Wertigkeit hat, vom Nahrungsfett unabhängig ist und bei verschiedener Fettfütterung einen konstanten Schmelzpunkt aufweist. Soweit das Fett also andere Aufgaben hat, als Nahrungsreserve zu sein, wird es umgebaut und arteigen.

Fettbildung aus Kohlehydrat.

Ein beträchtlicher Teil des Fettes, das im Körper zur Ablagerung kommt, wird nicht als solches eingeführt, sondern im Körper gebildet, und zwar aus Kohlehydraten. Der Übergang von Kohlehydrat in Fett findet in der ganzen belebten Natur statt. So ist bekannt, daß unreife Pflanzensamen Kohlehydrate, reife aber Fette als Reservestoff enthalten. Da die Reifung vieler Samen erst nach der Entfernung von der Pflanze vor sich geht, so ist eine andere Deutung der Beobachtungen, als daß eine Umwandlung von Kohlehydrat in Fett eintritt, nicht möglich. Aus der Tierernährung wissen wir, daß eine Fettmast mit kohlehydratreichem Futter gemacht wird, und auch die Fettsucht des Menschen ist häufig die Folge einer zu zuckerreichen Nahrung. Das aus Kohlehydrat entstehende Fett ist ölsäurearm und daher von hohem Schmelzpunkt. Es ist ein ganz allgemeines Gesetz, daß bei Fetten und Ölen die Konsistenz von der Zahl der Doppelbindungen abhängt. Während man für viele technische Zwecke (z. B. zum Schmieren) ein flüssiges Fett braucht, ist für andere Aufgaben (z. B. als Speisefett) ein Fett erwünscht, das bei gewöhnlicher Temperatur und noch darüber hinaus fest ist. Die Natur liefert uns nun in den Pflanzenfetten und in vielen tierischen Fetten flüssiges Material, das viele ungesättigte Fettsäureradikale enthält, deren Zahl man durch Anlagerung von Jod (Jodzahl) leicht bestimmen kann. Viele dieser ungesättigten Fettsäuren verleihen dem Öl einen widerlichen Geschmack und Geruch. Einem solchen Öl kann ein beliebiger Grad von Härte verliehen und der unangenehme Geschmack entzogen werden dadurch, daß man die ungesättigten Bindungen in gesättigte überführt. In der Technik verwendet man dazu verschiedene Verfahren, die auf der Fähigkeit feinstverteilter (kolloidaler) Metalle aus einer Wasserstoffatmosphäre Wasserstoff auf Doppelbindungen zu übertragen beruhen.

Das Fett, das aus Kohlehydrat entsteht, enthält im wesentlichen Säuren der normalen gesättigten Reihe, also Palmitin- und Stearinsäure. Der chemische Weg, auf dem die Umwandlung vor sich geht, ist noch nicht bekannt. Daß sich aus Zucker Glycerin bildet, macht dem chemischen Denken keinerlei Schwierigkeiten. Für den Aufbau der langen Kohlenstoffkette der Fettsäure aus einer Hexose wird angenommen [2]),

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. 330. 1909.
[2]) Magnus Levy u. L. F. Meyer, Handb. d. Biochem. 4. I. 449. 1909.

daß sich aus einem Molekül Hexose zwei Moleküle Milchsäure bilden, aus der Acetaldehyd wird.

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3 = 2\,CH_3\cdot CHO + 2\,CO_2 + 2\,H_2O.$$

Die Aldehyde haben eine große Neigung sich zu kondensieren. So entsteht, wie wir bereits früher sahen, aus zwei Molekülen Acetaldehyd das Aldol

$$CH_3\cdot CHO + CH_3\cdot CHO = \underset{\text{Aldol}}{CH_3\cdot CH(OH)\cdot CH_2\cdot CHO}$$

das durch Oxydation in β-Oxybuttersäure und durch gleichzeitige Reduktion am β-C-Atom in normale Buttersäure übergehen kann. Die Annahme geht nun dahin, daß sich eine größere Zahl von Acetaldehyden zu einer längeren Kette zusammenfügen. Einen Beweis für diese Hypothese konnte man noch nicht erbringen. Der Umstand, daß wir es nur mit Fettsäuren von gerader C-Zahl und von 16 und 18 C-Atomen zu tun haben, spricht dafür, daß die Verlängerung der Kette durch ein Molekül von zwei Kohlenstoffen erfolgt, sowie ja auch beim Abbau der Fette (s. Acidose S. 190) die Kürzung der Reihe um Glieder von zwei C-Atomen vor sich geht.

Eine etwas andere, nicht unwahrscheinliche Theorie hat Smedley [1]) aufgestellt. Beim Zuckerabbau entsteht Brenztraubensäure (Embden, Neuberg) und aus dieser Acetaldehyd.

$$CH_3\cdot CO\cdot COOH = CH_3\cdot CHO + CO_2.$$

Brenztraubensäure und Acetaldehyd vereinigen sich zu

$$CH_3\cdot CH(OH)\cdot CH_2\cdot CO\cdot COOH.$$

Durch Kohlensäureabspaltung entsteht β-Oxybuttersäure

$$CH_3\cdot CH(OH)\cdot CH_2\cdot COOH$$

und aus dieser durch Reduktion Buttersäure.

Durch Kondensation von Brenztraubensäure mit Crotonaldehyd und Butylaldehyd wurden entsprechend längere Ketten erhalten [2]).

Fettbildung aus Eiweiß. Fettige Degeneration. Fettinfiltration. Fettphanerose.

Voit und Pettenkofer [3]) haben Hunde mit großen Mengen mageren Fleisches gefüttert, eine erhebliche Retention von Kohlenstoff beobachtet und daraus auf eine Fettbildung aus Eiweiß geschlossen. Diese Lehre ist von Pflüger [3]) bekämpft worden, schien aber gestützt durch eine Reihe von Tatsachen, die man nicht anders als durch einen Übergang von Eiweiß in Fett erklären zu können glaubte, so z. B. die Leichenwachsbildung, die in feuchten Begräbnisstätten eintritt und zu einer Ablagerung von Fettsäuren und unlöslichen fettsauren Salzen in den Weichteilen führt, die Zunahme des Ätherextraktes bei der Reifung

[1]) Zentralbl. f. Physiol. 26. 915. 1915.
[2]) Smedley u. Lubzynska, Journ. of Biol. Chem. 7. 364. 1913.
[3]) Literatur bei G. Rosenfeld, Fettbildung I. Ergebn. d. Physiol. 1. 651. 1912.

des Käses u. a. Auch die Bildung des Milchfettes hat man auf einen Umwandlungsprozeß des Eiweißes der Drüsenzelle bezogen. Virchow hat die Entstehung des Milchfettes für eine Analogie der fettigen Degeneration von Organen angesehen, die er ebenfalls als einen Übergang von Eiweiß in Fett deutete.

Nach Virchow kann Fett, das sich in der Zelle befindet, von außen eingedrungen sein (Infiltration), in der Zelle sezerniert (Sekretion, normaler Vorgang), oder durch krankhafte Umwandlung aus dem Zelleiweiß entstanden sein (Degeneration, pathologischer Vorgang). Eine solche Degeneration erschien Virchow unbedingt sicher bei dem Prozeß der gelben Erweichung im Gehirn nach Arterienobliteration, wo eine Fettzufuhr ausgeschlossen ist. Rosenfeld [1]) fand aber in einem solchen erweichten Herde weniger Ätherextrakt als in einem entsprechenden Stück Gehirn (6,17 % : 8,81 % der feuchten Substanz). Hoppe-Seyler [2]) und Walther [3]) fanden den degenerierten Nerven immer fettärmer als den gesunden. Von dem größten Interesse für Pathologen war die Organverfettung, besonders die der Leber, die nach Vergiftungen (Phosphor, Chloroform, Alkohol, Arsen, Antimon, Phlorrhizin etc.), nach Überhitzung und nach Pankreasexstirpation eintritt. Es wurde die Theorie gebildet, daß unter diesen Verhältnissen infolge ungenügender Versorgung mit Sauerstoff Eiweiß zerfällt, und daß eines der Zerfallsprodukte Fett ist, das in der Norm verbrannt wird, aber unter dem Einfluß der Vergiftung unzersetzt liegen bleibt.

Diese Hypothese, und damit die ganze Lehre der fettigen Degeneration und der Fettbildung aus Eiweiß ist durch Versuche von Lebedeff [4]) und Rosenfeld umgestoßen worden. Diese Autoren ließen Hunde bis zum Schwinden der Fettdepots hungern, brachten dann körperfremde Fette (z. B. Leinöl) zum Ansatz, ließen wieder bis zur Fettfreiheit der Leber hungern und fanden nach erfolgter Phosphorvergiftung Leinöl in der Leber. In einem Versuch mit Hammelfett als Nahrung erhielt Rosenfeld folgende Zahlen:

	Leberfett	Jodzahl
Kontrollhund	7,9 %	100,99
Versuchshund	41,44 %	57,4
		(Jodzahl des Hammelfetts)

Versuche an Fröschen und Mäusen ergaben, daß Phosphorvergiftung keine Fettzunahme, sondern eine Verminderung des Fettgehalts bewirkt, daß aber die Fettverteilung sich ändert, so daß die Leber eine sehr starke Zunahme des Fettgehalts erfährt. Rosenfeld hat weiter festgestellt, daß bei fettärmsten Tieren nach Phosphorvergiftung keine Fettleber entsteht; eine entsprechende Beobachtung am Menschen aus der Kußmaulschen Klinik erwähnt Lebedeff. Aus diesen ganz eindeutigen Versuchen geht mit Sicherheit hervor, daß es sich bei der Fettleber nach Phosphorvergiftung, dem klassischen Beispiel einer „fettigen

[1]) Fettbildung II. Ergebn. d. Physiol. **2.** 50. 1903 (Literatur).
[2]) Virch. Arch. 8. 127.
[3]) Virch. Arch. **20.** 426.
[4]) Arch. f. Physiol. **31.** 11. 1883.

Degeneration", um eine Einwanderung von Fett handelt. Aus zahlreichen Untersuchungen von Rosenfeld ergab sich für andere Gifte, für Überhitzung und Pankreasexstirpation das gleiche Resultat.

Es gibt also keine pathologische Fettbildung aus Eiweiß, und es gibt auch keine normale. Die Adipocire (Leichenwachsbildung) und die Reifung des Käses sind Prozesse, die durch Mikroorganismen vor sich gehen, die imstande sind, Eiweiß abzubauen und aus Spaltstücken höhere Fettsäuren zu bilden. Die Bildung des Fettes der Milch, der Talgdrüsen und der Bürzeldrüsen hat mit einem Eiweißzerfall nichts zu tun. Es ist möglich, in diesen fetthaltigen Sekreten das Nahrungsfett zur Ausscheidung zu bringen, sowie man es zum Ansatz in die Fettdepots bringen kann. Untersuchungen an Kühen haben ergeben, daß Milchfettlieferung sowie Fettansatz bei fettarmem aber kohlehydratreichem Futter erfolgt, daß also die Kohlehydrate auch die Muttersubstanz für das Milchfett sind.

Da sich aber aus Eiweiß Zucker bildet und aus Zucker Fett, so ist über diesen Weg ein Zusammenhang von Eiweiß und Fett gegeben. Das ist jedoch etwas ganz anderes, als die ursprüngliche Annahme, daß Fett ein Zerfallsprodukt von Eiweiß ist. Die mikroskopische Schätzung des Fettgehalts einer Zelle ist sehr trügerisch. So sieht man bei der Autolyse zahlreiche Fetttröpfchen in den Zellen auftreten, ohne daß analytisch eine Vermehrung des Fettes nachgewiesen ist. Unter bestimmten Verhältnissen, meist bei Schädigungen des Protoplasmas, wird das Fett der Zelle, das in der Norm in dem Zellinhalt gelöst ist, sichtbar. Diesen Vorgang bezeichnet man als Fettphanerose.

Rosenfeld hat gefunden, daß der Fettleberbildung durch die genannten Eingriffe stets eine Glykogenverarmung der Leber vorausgeht, daß z. B. bei Phlorrhizinvergiftung der Eintritt der Leberverfettung durch Zuführung von Glykogenbildnern verhindert wird, und daß die Fettleber durch nachträgliche Kohlehydratfütterung schneller zur Heilung kommt. Es besteht also ein gewisser Antagonismus zwischen Glykogen- und Fettfüllung der Leber. Rosenfeld fand, daß das Nahrungsfett sofort in die Leber geht, während bei Kohlehydratfütterung eher eine Verminderung des Leberfettes eintritt. Dann wird in der Leber Glykogen abgelagert, und Unterhautzellgewebe und Mesenterialfalten werden mit Fett gefüllt. Erst wenn diese Lager voll sind, geschieht der weitere Fettansatz in der Leber. So sieht man bei äußerster Mästung mit Kohlehydraten oder Fett und Kohlehydraten, also bei Mastgänsen, bei sehr fettleibigen Biertrinkern, die Leber reich an Glykogen und Fett. Kohlehydratfreie Kost begünstigt den Fettansatz in der Leber. Auf diese Weise entstehen nach Rosenfeld die Fettlebern bei den Seetieren (Lebertran). So hat der Eisbär in einer etwa 8 kg schweren Leber ca. 6 kg Fett. Wird in der Leber, dem Ort der intensivsten Stoffänderungen, Fett abgelagert, so liegt die Folgerung nahe, daß es nicht so ruhig und ungestört bleiben wird wie in dem Unterhautzellgewebe, dem Orte der größten Trägheit. In der Tat wird in der Leber das Nahrungsfett sehr schnell verändert, so daß seine Jodzahl zunimmt (J. B. Leathes[1]),

[1]) Ergebn. d. Physiol. 8. 356. 1909.

Pick und Joannovics[1])). Dieser Beginn einer oxydativen Veränderung macht das Leberfett geeignet, allen Anforderungen, die ein gesteigerter Umsatz stellt, rasch nachzukommen. Bei einem normal, d. h. mit gemischter Kost ernährtem Menschen werden diese schnell nötigen Leistungen von dem zur Zuckerlieferung sehr bereiten Glykogen befriedigt. Ist das Glykogen geschwunden, wie es beim Hunger geschieht, so kommt es auch beim Menschen zu einer Fettleber. Das Fett wandert aus den Lagern durch das Blut in die Leber. Hochgradige Fettleber treffen wir auf dem Sektionstische besonders bei ganz abgemagerten Schwindsüchtigen. Es wäre interessant festzustellen, ob in einer solchen Leber das Fett ungesättigter ist als in der Leber eines Fettleibigen, die neben dem Fett auch reichlich Glykogen enthält.

Rosenfeld hat die Aufeinanderfolge von Glykogenverarmung und Fettinfiltration in einer Theorie zusammengefaßt. Er meint, daß die Zelle, die von einer Schädigung betroffen wird, durch Oxydation aller Kohlehydrate ihre Spannkraft erhöht, nach Verbrauch der Kohlehydrate möglichst viel Eiweiß aufnimmt — die Leber soll bei Phosphor- und Alkoholvergiftung einen erhöhten Eiweißbestand haben — und schließlich als Hilfsmittel das Fett aus den Lagern heranzieht. Rosenfeld sieht in diesen Geschehnissen das Bestreben der Schädlichkeit Herr zu werden und spricht von einer fettigen Regeneration, nach deren Versagen der Tod eintritt.

Die exakte chemische Forschung hat also zu einer vollständigen Änderung des Standpunktes bezüglich der Verfettung geführt.

Die Fettsucht.

Wird dem Körper Nahrung im Überschuß zugeführt, so steigt der Fettansatz und es kommt zur Fettsucht. Der Nahrungsbedarf eines Organismus ist abhängig von Größe, Gewicht, Oberfläche des Körpers, Arbeitsleistung und Wärmeabgabe. Für einen Menschen von 70 kg schwankt der Calorienbedarf je nach dem Maße der geleisteten Arbeit zwischen 1500 und 4000 Calorien pro die, d. i. 22 pro Kilogramm Körpergewicht (im Schlaf) und 60 (bei starker körperlicher Arbeit). Der Stoffumsatz bei völliger körperlicher Ruhe und im nüchternen Zustand, ist der Grundumsatz, der bei demselben Individuum Jahre hindurch konstant bleibt. Eine Nahrung, deren Brennwert der dem Grundumsatz entsprechenden Wärmebildung gleichkommt, ist aber nicht imstande, den Bedarf des Körpers bei völliger Ruhe zu decken, weil bei einer Temperatur von 33° C jede Nahrungsaufnahme die Wärmeproduktion steigert. Diese Wirkung der Nahrung, die spezifisch-dynamische Wirkung, haben wir bereits kennen gelernt. Nach Rubner erhöht eine Kost, deren Energiegehalt dem Hungerumsatz bei 33° C gleichkommt, die Oxydationen

um 30,9% . . . . als Eiweißkost,
„ 12,7% . . . . „ Fettkost,
„ 5,8% . . . . „ Kohlehydratkost.

[1]) Pflüg. Arch. 140. 327. 1911. Vgl. auch Raper, Journ. of Biol. Chem. 14. 117. 1913.

Bei gemischter Kost liegt nach Rubner das Nahrungsminimum um 11,1—14,4% über dem Grundumsatz. Mit einer Nahrung von diesem Brennwert bleibt der Organismus im Gleichgewicht. Die Nahrung wird vollständig verbrannt, so daß Ersparnisse an Fett oder Glykogen nicht gemacht werden können. Der Bedarf des Körpers ist gedeckt und die Fettlager brauchen nicht angegriffen zu werden. Das Körpergewicht bleibt also konstant. Wird ein Nahrungsüberschuß zugeführt, so steigt der Calorienumsatz. Rubner hat gezeigt, daß, wenn der Wärmewert einer Nahrung den Bedarf um 50% übersteigt, der Calorienumsatz steigt, und zwar

um 18,4%, wenn der Überschuß aus Eiweiß besteht,
„ 3,6%, wenn der Überschuß aus Fett besteht,
„ 3,5%, wenn der Überschuß aus Kohlehydrat besteht.

Der überwiegende Teil des Überschusses wird nicht verbrannt, sondern als Glykogen und Fett abgelagert. Wird ein Überschuß über den Bedarf des Körpers durch längere Zeit eingeführt, so kommt es zu einer beträchtlichen Gewichtszunahme. Noorden[1]) gibt zwei anschauliche Beispiele, aus denen hervorgeht, daß auch kleine Überschreitungen allmählich eine beträchtliche Wirkung herbeiführen.

Nimmt ein Mensch von 70 kg, der mit 40 Calorien pro Kilogramm im Gleichgewicht ist, täglich $^1/_{14}$ seines Bedarfs, d. i. 200 Calorien (enthalten in 25 g Butter oder 0,4 l Bier) mehr auf, so werden täglich 21,5 g Fett (1 g Fett = 9,3 Calorien), und im Jahre 7,85 kg abgelagert, die mit dem Wasser des Fettgewebes eine jährliche Gewichtszunahme von 11 kg ergeben (v. Noorden).

Wenn ein Mensch von 70 kg Gewicht bei gleichbleibender Kost seine Muskelarbeit dadurch einschränkt, daß er vom vierten Stock nach dem Erdgeschoß verzieht und es somit unterläßt, viermal am Tage eine Steigarbeit von 15 m (= 60 m) zu machen, so sind das für den Tag 60 × 70 = 4 200 kgm = 9,89 Cal. (1 Cal. = 425 kgm). Da der Nutzeffekt der Muskelmaschine nur rund 30% beträgt, so bedeutet die Arbeitsleistung eine Umsetzung von 32 Cal. = 3,54 g Fett. Fällt diese tägliche Arbeit fort, so werden im Jahre 1300 g Fett = 1870 g Fettgewebe angesetzt (v. Noorden).

Gegenüber dieser großen Wirkung kleiner Ursachen ist es sehr auffallend, daß die Mehrzahl der Menschen ohne jede Berechnung von Nahrungswert und Arbeitsleistung ihr Körpergewicht Jahre hindurch konstant hält. Noorden spricht von einem biologischen Gesetz, nach dem der gesunde Organismus seine durchschnittliche Nahrungsaufnahme genau nach den wahren Bedürfnissen des Körpers regelt. Eine Herabsetzung der Oxydationen unter die Werte, die in einer gewissen Breite als physiologisch gelten, ist bei der gewöhnlichen Fettsucht nicht gefunden worden. Aber individuelle Unterschiede, die in der Größe des Grundumsatzes und vielleicht auch (s. unten) in der Größe des Nutzeffektes bestehen, können zum Teil dafür verantwortlich gemacht werden, daß unter sonst gleichen Umständen von Arbeit, Ernährung usw. verschiedene Menschen einen verschiedenen Fettgehalt haben.

[1]) Die Fettsucht. Wien u. Leipzig 1910.

Die Auffassung, daß sich der Körper in seinem Bedarf und in seinem Umsatz (innerhalb gewisser Grenzen) der Nahrungsmenge anpassen könne, hat sich keine volle Anerkennung erworben. Magnus-Levy[1]) weist darauf hin, daß sich alle Erzählungen über Völker und Menschen, die bei einer sehr geringen Nahrungsaufnahme bedeutende Muskelleistungen verrichten, stets als Märchen erwiesen haben. Loewy und Zuntz[2]), die seit etwa 25 Jahren ihren Grundumsatz gemessen und sehr konstant gefunden haben[3]), fanden unter dem Einfluß der Kriegskost (1916) ein stärkeres Sinken des Erhaltungsumsatzes, als dem Verlust an Körpergewicht entsprach. Bis zu einem gewissen geringen Grade war wohl, ohne daß das subjektive Befinden und die Leistungsfähigkeit bei geistiger und körperlicher Arbeit beeinträchtigt ist, die Einstellung eines neuen Gleichgewichts zwischen Körperbedarf und Nahrung möglich. Daß sich der Mensch an geringe Nahrungsmengen gewöhnen kann, dafür sprechen auch Beobachtungen bei langdauerndem Hunger und bei langdauernden fieberhaften Krankheiten (Typhus u. a.). Aber das Leben ist bei so geringen Nahrungsmengen sowohl zeitlich als in bezug auf seine Intensität sehr beschränkt. Grafe[4]) hat einen sehr gefräßigen aber äußerst phlegmatischen Hund in einem Versuch von 107 Tagen auf annähernd konstantem Gewicht erhalten, obwohl in einzelnen Perioden des Versuches die Nahrungszufuhr um das Zwei- und Dreifache den Mindestbedarf überstieg. Mit der Dauer und Stärke der Überernährung nahmen die Oxydationen zu. Grafe schließt, daß sich der Organismus auch einer Überernährung anpassen kann, so daß die Nahrung durch eine Luxuskonsumption verbrannt wird, ohne daß es zu einer Fettablagerung kommt. Über diese sehr wichtige Frage, ob es eine Anpassung der Verbrennungen an die Nahrung gibt, sind die Akten noch nicht geschlossen. Doch deuten Erfahrungen der täglichen Praxis, z. B. die Schwierigkeit, trotz Überernährung manche Individuen zu mästen, die Fähigkeit vieler Menschen bei einer Nahrung schlank zu bleiben, bei der andere, trotz der gleichen Lebensweise, fett werden, nach dieser Richtung.

Daß Fettsucht in der überwiegenden Zahl der Fälle durch Überernährung oder durch körperliche Trägheit entsteht, wird aber wohl von niemandem als von den Patienten selbst bestritten. Der Fettleibige sucht die Ursachen seines Zustandes in einer ererbten Anlage, ganz abweichend von dem allgemeinen Bestreben Kranker, für ihr Leiden exogene Dinge verantwortlich zu machen. Es gibt in der Tat auch eine endogene, konstitutionelle Fettsucht, die dadurch charakterisiert ist, daß ein Mensch bei einem Nahrungsmaß fett wird und bleibt, die einen für seine Körpermaße und für seine Arbeitsleistung normalen oder unternormalen Brennwert hat. Bei solchen Kranken muß eine Herabsetzung der Oxydationen bestehen, die man durch die Ermittelung des ganzen Tagesumsatzes (in einer Respirationskammer) oder durch die Messung des Sauerstoffverbrauchs im Zustand der Ruhe

[1]) Pathologie des Stoffwechsels in v. Noorden, Physiol. des Stoffwechsels I.
[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 30.
[3]) A. Loewy, Deutsche med. Wochenschr, 1910. Nr. 39.
[4]) Kongr. f. jnn. Med. 1911.

und Nüchternheit oder die Berechnung des Caloriengehaltes der Kost messen kann. Die Respirationsversuche geben schwer deutbare Resultate, weil der Sauerstoffverbrauch pro Kilogramm und Minute bereits bei Gesunden individuell verschieden ist (zwischen 3,30 und 5,0 ccm), und weil bei Fettleibigen eine Berechnung auf das Körpergewicht, das ja das an den Umsetzungen ganz unbeteiligte Fett einschließt, nicht möglich und es zweifelhaft ist, ob die Berechnung auf die Oberfläche durch die veränderten Körperformen des Fettleibigen statthaft ist (Noorden). Dagegen haben genaue Beobachtungen gezeigt, daß endogen Fettsüchtige bei einer Kost von 15—18 Cal. pro Kilogramm nicht abnehmen (Noorden), daß also das Bestehen einer „Trägheit des Stoffwechsels", einer Herabsetzung der Oxydationen, nicht zweifelhaft sein kann. Alle Arbeit, die der Körper leistet, kann nicht anders vor sich gehen, als nach den Gesetzen der Energieumwandlung. Es muß eine Arbeit von 425 kgm dem Verbrauch von 1 Cal. entsprechen. Sparen kann der Körper nur dadurch, daß der Nutzeffekt seiner Arbeitsmaschinen ein größerer ist, d. h. daß der Teil der Energie, der bei der Arbeitsleistung gleichzeitig in Wärme übergeht, sich verringert (Noorden).

Theoretisch und klinisch von großem Interesse ist, daß endogene Fettsucht und Herabsetzungen der Oxydationen durch Störungen der inneren Sekretion (Myxödem, Erkrankungen der Hypophyse, Minderwertigkeit der Keimdrüsen und Kastration) bedingt sein können.

Diese Formen der Fettsucht sind auch dadurch gekennzeichnet, daß das Fett nicht gleichmäßig im Unterhautzellgewebe angesetzt ist, sondern bestimmte Gegenden bevorzugt, sowie ja auch im früheren Kindesalter und unterschiedlich bei Männern und Frauen ganz gesetzmäßige Besonderheiten der Fettverteilung bestehen. Die Höhe der unphysiologischen örtlichen Fettanhäufung ist das Lipom, dessen Fett dieselbe chemische Zusammensetzung hat wie das des Unterhautzellgewebes. Das Lipom hat von allen Fettansammlungen die größte Hartnäckigkeit; es widersteht dem Abbau auch bei größtem Calorienbedarf seines Trägers. Die Fettlager verhalten sich bei verschiedenen Menschen und ebenfalls an demselben Individuum durchaus nicht einheitlich. Das rasch, unter ungewöhnlichen Umständen der Ruhe und Ernährung, z. B. in Heilstätten, erworbene Fett, geht auch rasch wieder verloren. Andere Menschen halten ihr Fett zähe fest, und auch hier scheint ein Unterschied zwischen den Geschlechtern so zu bestehen, daß Frauen schwerer abmagern als Männer. Besonders ist es bei Frauen das Fett an bestimmten Körperteilen, um das Becken herum und an den Oberschenkeln, das schwerer angegriffen wird als das übrige Fett. Und bei allen Menschen gibt es ein Fettlager, den Fettklumpen von Bichat in der Wange, das auch bei äußerster Abmagerung erhalten bleibt. Sucht man nach den Ursachen für diese Erscheinungen, so könnte die Natur des Fettes an den verschiedenen Stellen eine wechselnde sein. Für das Lipom trifft das nicht zu; aber sonst ist bekannt, daß die chemische Zusammensetzung des Fettes nicht überall die gleiche sein muß. So ist z. B. das Wangenfett des Säuglings ärmer an Ölsäure, also derber als das übrige Unterhautfett, wahrscheinlich um beim Saugen ein Einsaugen der Wangen, das eine Verminderung des negativen Druckes in

der Mundhöhle zur Folge haben würde, zu verhindern. Diese Änderung des Fettes würde also eine Anpassung aus mechanischen Gründen sein. An anderen Stellen des Körpers scheinen aber solche Verhältnisse nicht vorzuliegen; und da die Art der Fettsäuren die Spaltung der Fette wahrscheinlich nicht beeinflußt, so ist hieraus ein genügender Grund für die verschieden schwere Angreifbarkeit der Fette nicht zu entnehmen. Von Bedeutung könnte ferner der Gehalt an Lipasen sein, die ja zur Mobilisierung der Lagerfette notwendig sind. Die quantitative Messung der Organlipasen ist eine schwierige, noch nicht gelöste Aufgabe. Aber die Anwesenheit solcher Lipasen überall im Fettgewebe, und auch im Lipom, ist sichergestellt. Daß nun trotz des Lipasengehaltes die Spaltung (und auch die Synthese und damit die Ablagerung) in so ungleicher Weise erfolgt, erinnert an das ganz gleiche Verhalten, das wir durch die Versuche von Lesser in bezug auf den Glykogen- und Diastasengehalt der Froschleber kennen gelernt haben (S. 112 u. 137). Entsprechend diesen Verhältnissen wäre es möglich, daß auch im Fettgewebe die Struktur der Zelle, die das Zusammentreffen von Substrat und Ferment regelt, bei den verschiedenen Menschen und den verschiedenen Fettlagern eine wechselnde ist. Die Glykogenolyse in der Leber, das Zusammentreffen von Glykogen und Diastase, ist vom Nervensystem und seinen neurochemischen, durch endokrine Drüsen erfolgenden Beeinflussungen abhängig. Ganz ähnlich scheint es sich auch beim Fettgewebe zu verhalten. Die Pathologie hat die Beziehungen der endokrinen Drüsen zur Fettsucht aufgedeckt, und das physiologische Experiment die Beziehungen zum Nervensystem. Mansfeld und Müller [1]) haben Tiere nach einseitiger Durchschneidung des Nervus ischiadicus einem langdauernden Hunger unterworfen. Danach war der Fettgehalt des Beines mit durchschnittenem Nerven 2—7 mal größer als der des gesunden Beines.

Die Phosphatide.

Zu den ätherlöslichen Bestandteilen des Körpers (Lipoiden) gehören außer den Fetten die Phosphatide, die Cerebroside und die Cholesterine. Die Phosphatide sind die wichtigsten Lipoidstoffe. Sie sind Bestandteile aller Zellen und ermöglichen durch ihre beiden bedeutungsvollsten physikalischen Eigenschaften — ihre Quellbarkeit in Wasser und ihre Löslichkeit mit Fett — daß der im wesentlichen aus einer wäßrigen Salzeiweißlösung und einer Cholesterinfettlösung bestehende Zellinhalt ein einheitliches System darstellt. Die Rolle der Phosphatide für die physikalische Struktur der Zelle erstreckt sich insbesondere auch auf die Zelloberfläche und die Permeabilität für wasser- und lipoidlösliche Stoffe. Es sei hier nur daran erinnert, welche Bedeutung man den Lipoiden für die Aufnahme von Stoffen in die Zelle, besonders auch für die Narkose, zugeschrieben hat.

Über die Konstitution der Phosphatide sind unsere Kenntnisse noch sehr lückenhaft. Die leichte Zersetzlichkeit der Körper bereitet

[1]) Pflüg. Arch. 152. 61. 1913.

große Schwierigkeiten. Die Reindarstellung ist bisher ganz unsicher, da die Phosphatide nicht krystallisieren. Diese Umstände haben es verursacht, daß man lange Zeit alle phosphorhaltigen, ätherlöslichen Stoffe als Lecithin ansprach. Das sogenannte Lecithin hielt man für einen einheitlichen Körper, seiner Konstitution nach ein Fett, in dem ein Fettsäurerest durch Cholinphosphorsäure ersetzt ist. Setzen wir als einfachsten Fall als Fettsäurereste Palmitinsäure ein, so ergibt sich folgende Formel:

$$
\begin{array}{l}
\qquad\qquad CH_2O \cdot OC \cdot C_{16}H_{33} \\
\qquad\qquad | \\
\qquad\qquad CHO \cdot OC \cdot C_{16}H_{33} \\
\qquad\qquad | \\
\qquad\qquad CH_2 - O \\
\qquad\qquad\qquad\quad HO - P = O \\
N \begin{cases} CH_2 \cdot CH_2 \text{———} O \\ \equiv (CH_3)_3 \\ OH \end{cases}
\end{array}
$$

Es ist also Orthophosphorsäure einerseits mit einem Alkoholradikal des Glycerins, andererseits mit der Alkoholgruppe des Cholins (= Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd) verestert. Die Lecithide sind optisch aktiv. Eine große Mannigfaltigkeit wird zunächst dadurch bedingt, daß sehr verschiedene Fettsäureradikale in dem Molekül vorhanden sein können, und zwar außer den bekannten auch Fettsäuren der Linolsäurereihe (mit zwei Doppelbindungen) und der Linolensäure (mit drei Doppelbindungen). So enthält das Kephalin, das Thudiehum [1]) aus dem Gehirn dargestellt hat, Stearinsäure und (wahrscheinlich) Linolsäure. Diese Gruppe der Phosphatide hat Stickstoff und Phosphor im Verhältnis 1 : 1 (Monoaminomonophosphatide). Die Mannigfaltigkeit der Phosphatide wird dadurch gesteigert, daß es Körper mit, N : P = 1 : 2 (Monoaminodiphosphatid, Kuorin des Herzmuskels), oder N : P = 2 : 1 (Diaminomonophosphatid, Sphingomyelin im Gehirn), und andere, zum Teil noch ungenügend charakterisierte Körper gibt. Diese Erkenntnis ist sehr wichtig für die Beurteilung der sogenannten quantitativen Phosphatidbestimmung, der wir auch in der klinisch-chemischen Literatur begegnen. Bei der großen Verschiedenheit im Phosphorgehalt ist es unstatthaft, aus der Menge des ätherlöslichen Phosphors die Menge des Phosphatids zu berechnen.

Die Zahl der Lebensvorgänge, in denen Phosphatide eine Rolle spielen, ist sehr groß, da die Beschaffenheit der Zelloberfläche und ihre Permeabilität, die ja für alle physiologischen und pathologischen Prozesse als maßgebende Faktoren in Betracht kommen, von Konzentration, Art und physikalischem Zustand der Phosphatide beeinflußt wird. Auch zu einer Reihe von nichtcellulären Vorgängen haben die Phosphatide Beziehungen. So werden durch „Lecithin" Fermentreaktionen teils gefördert, teils gehemmt, Gifte (Cobrahämolysin) aktiviert u. a. m.

[1]) Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tübingen 1901.

Phosphatidsynthese im Tierkörper.

Von besonderem Interesse ist für uns, ob der menschliche Körper die Phosphatide selbst aufbauen kann und ob die Fütterung von Phosphatiden notwendig oder nützlich ist. Diese wichtige Frage scheint für die Nährmittelindustrie, die Lecithinpräparate als Heilmittel für Körper und Geist anpreist, entschieden zu sein.

Im Gegensatz zu Röhmann[1]), der Mäuse mit phosphatidfreier Nahrung dauernd am Leben erhalten hat, fand Stepp[2]), daß Mäuse mit einem Futter, welchem durch langdauernde Alkohol-Ätherextraktion die Lipoide entzogen sind, nicht leben können, daß Zusatz von Butter zu einer so vorbereiteten Nahrung nicht hilft, während Alkohol-Ätherextrakte aus Eigelb und Kalbshirn die Nahrung zu einer vollständigen machen. Auch durch langdauerndes Kochen wird das Futter, wie Stepp festgestellt hat, so verändert, daß die Tiere nicht am Leben bleiben, daß auch hier Hirn- und Eiextrakt, nicht aber reines „Lecithin", die Nahrung ergänzen. Diese Beobachtungen wurden von Röhl[3]) bestätigt. Beide Autoren ziehen den Schluß, daß die Lipoide (Phosphatide) vom Tierkörper nicht aufgebaut werden können, sondern in der Nahrung zugeführt werden müssen. Die wichtigen Untersuchungen von Suzuki, Shimamure und Odake, Osborne und Mendel, Hopkins, C. Funk[4]) u. a. haben ergeben, daß die Deutung der Beobachtungen von Stepp und Röhl nicht richtig ist, daß nicht der Mangel an Lipoiden, sondern der Mangel an „Nahrungshormonen" den Tod der Tiere verschuldet hat. Bewiesen ist die Fähigkeit des Tierkörpers, Lipoide aufzubauen, auf mannigfaltige Weise. So durch Stoffwechseluntersuchungen, in denen nur Phosphor in anorganischer Form zugeführt wurde, ohne daß die Tiere erkrankten[5]). Auch die Fähigkeit der Organismen, arteigene Phosphatide aufzubauen, spricht dafür. Henriques und Hansen[6]) fanden, daß die Jodzahl des Eilecithins unabhängig von der Jodzahl der gefütterten Fette ist. Nach Tichomiroff[7]) enthalten unentwickelte Eier des Seidenspinners weniger Phosphatide als die entwickelten Larven. Ob bei der Bebrütung des Hühnereis neben dem Verbrauch von Phosphatiden eine Neubildung stattfindet (Maxwell[8])), ist umstritten (Plimmer und Scott[9])). Sicher aber ist, wie Fingerling[10]) gefunden hat, daß Enten, die lipoidarm ernährt werden, in ihren Eiern viel mehr Lipoide abgeben, als ihnen in der Nahrung zugeführt werden. Danach kann es nicht zweifelhaft sein, daß das Tier Phosphatide selbst

---

[1]) Über künstliche Ernährung und Vitamine. Berlin 1916.
[2]) Zeitschr. f. Biol. 57. 135. 1911; 59. 336. 1913; 66. 339, 350, 365. 1916; Biochem. Zeitschr. 22. 452. 1909.
[3]) Kongr. f. inn. Med.
[4]) l. c. S. 24—28.
[5]) Gregersen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 71. 49. 1911.
[6]) Skand. Arch. f. Physiol. 14. 390. 1903 (s. auch Abderhalden u. Brahm, cit. S. 162).
[7]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. 518. 1885.
[8]) Amer. chem. Journ. 15. 185.
[9]) Journ. of Physiol. 38. 247. 1908/09.
[10]) Biochem. Zeitschr. 38. 448. 1912.

aufbaut. Betrachten wir den Bau eines Lecithinmoleküls als chemisches Problem, so finden wir nur Reaktionen, von denen wir wissen, daß der tierische Organismus sie fertig bringt, so die Veresterung von Fettsäureradikalen und Glycerin, die Bildung von Glycerinphosphorsäure, die in Analogie zu setzen ist der Synthese von Pentosephosphorsäure (s. Nucleïnsäuren) und von Hexosephosphorsäure (s. Kohlehydrate). Die Bildung von Cholin, von dem bei anderer Schreibweise der Formel klar wird, daß es ein völlig methyliertes Aminoglykol ist

$$\begin{array}{ll} CH_2OH & CH_2OH \\ | & | \\ CH_2 \cdot NH_2 & CH_2 \cdot N \equiv (CH_3)_3 \\ & \quad | \\ & \quad OH \\ \text{Aminoglykol} & \text{Cholin} \end{array}$$

und in nahen Beziehungen zum Betaïn steht, ist ein Prozeß, der nach dem, was wir über Methylierung gehört haben (S. 40, 41), im Tierkörper vor sich geht. Und auch die Bildung des Cholinphosphorsäureesters ist keine ungewöhnliche oder außerordentliche Reaktion. Der tierische Organismus muß also befähigt sein, Phosphatide selbst zu bilden. Ob eine phosphatidhaltige Nahrung für den Körper nützlich ist, wird davon abhängen, wie weit die Phosphatide durch die Zubereitung der Nahrung und im Magendarmkanal verändert werden. Nach Schumoff-Simanowski[1]) und P. Mayer[2]) werden die Phosphatide im Darm verseift; im Gegensatz zu Franchini[3]) sah Heffter[4]) nach Phosphatidfütterung keine Zunahme der Phosphatide in der Leber. Bei der sehr großen Zersetzlichkeit des „Lecithins" wäre es sehr sonderbar, wenn es im Magendarmkanal, wo so viele beständigere Körper abgebaut werden, nicht angegriffen würde. Danach ist es auch sehr unwahrscheinlich, daß Lecithin, als Medikament gereicht, im Körper irgendwelche Wirkung ausüben kann. Es gibt eine ganze Reihe von Untersuchungen, nach denen „Lecithin" von günstigem Einfluß auf den Stickstoff- und Phosphoransatz ist. Die Mehrzahl dieser Untersuchungen halten der Kritik nicht stand (Slowtzoff[5])). In den Versuchen von Slowtzoff und Yoshimoto[6]) ist zwar etwas Stickstoff und Phosphor retiniert worden, aber das Verhalten des Körpergewichts ergibt keinerlei Anhaltspunkte, daß ein Fleischansatz stattgefunden hat (Yoshimoto). Bei der Unreinheit der angewandten Präparate kann bisher nicht gefolgert werden, daß dem Lecithin und den lecithinhaltigen Nährmitteln ein heilsamer Einfluß zukommt.

Das Cholesterin.

Neben den Fetten und Phosphatiden wird in die Klasse der Lipoide das Cholesterin gerechnet, obwohl es chemisch zu diesen Körpern gar keine Beziehungen hat. Aber das Cholesterin ist wie die Fette äther-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. 50. 1906.
[2]) Biochem. Zeitschr. 1. 34. 1906.
[3]) Biochem. Zeitschr. 6. 210. 1907.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 28. 97. 1891.
[5]) Hofmeisters Beitr. 8. 390. 1906.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 64. 464. 1910.

löslich und „lipoidlöslich" und kommt überall im Körper in naher räumlicher Berührung mit den Fetten und Phosphatiden vor. Außerdem verbindet sich das Cholesterin mit Fettsäuren zu Fettsäurecholesterinestern, die den Fetten verwandt sind.

Die Sterine sind in der Natur, besonders im Pflanzenreich, weit verbreitet. Aus dem tierischen Material hat man im wesentlichen nur ein Sterin gewonnen, das wegen seines Vorkommens in der Galle als Cholesterin bezeichnet wird. Die Konstitution dieses schön krystallinischen und durch seine Unlöslichkeit in Wasser und leichte Löslichkeit in Äther gut zu reinigenden Körpers ist in den letzten Jahren, vorwiegend durch die Untersuchungen von Windaus [1]), aufgeklärt worden.

Seine Formel ist folgende:

$$\begin{array}{l} CH_3 \diagdown \\ \quad\ \ CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_{17}H_{26} \cdot CH = CH_2 \\ CH_3 \diagup \qquad\qquad H_2C \diamond CH_2 \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad CHOH \end{array}$$

Cholesterin

Das Cholesterin besitzt also eine Doppelbindung, eine sekundäre Alkoholgruppe, durch die die Bildung der Säureester zustande kommt; die 17 Kohlenstoffatome des Zentrums bilden sehr wahrscheinlich ein kompliziertes System von Ringen, wie es ähnlich in den im Pflanzenreich häufigen Terpenen besteht. Zu den uns bisher bekannten Verbindungen des Tierkörpers hat das Cholesterin keinerlei Beziehungen. Nur die Cholsäure hat (Windaus [2])) eine nahe chemische Verwandtschaft zum Cholesterin.

$$\begin{array}{l} CH_2OH \diagdown \\ \qquad\qquad\ C_{18}H_{27} \\ CH_2OH \diagup \\ \qquad H_2C \diamond CH_2 \\ \qquad\quad CHOH \end{array}$$

Cholsäure

Nach Goodman [3]) nimmt nach Cholsäurefütterung der Cholesteringehalt der Galle zu. Woraus aber diese beiden Körper im tierischen Organismus gebildet werden, ob sie abgebaut werden, und also auch die Natur etwaiger Abbauprodukte, ist noch gänzlich unbekannt. Da eine Ernährung mit reinen, cholesterinfreien Nährstoffen möglich ist, so könnte man auf eine Entstehung dieses Stoffes im Tierkörper schließen, wenn wir wüßten, wie weit der Cholesterinbestand des Körpers einer Abnutzung unterliegt und wie weit eine Erneuerung notwendig ist.

Cholesterin und Cholesterinester sind Bestandteile aller Zellen. Auch in allen tierischen Flüssigkeiten, im Harn nur unter pathologischen Verhältnissen, ist Cholesterin vorhanden. Besonders reich an ihm sind Nervensubstanz und rote Blutkörperchen. Eine Anhäufung von Cholesterin findet sich in atheromatösen Aorten, in alten Exsudaten, in alten

---

[1]) Biochem. Handlex. 3. 268. 1911.
[2]) Berl. Ber. 41. 2558. 1908.
[3]) Hofmeisters Beitr. 9. 91. 1907.

Blutergüssen und Eiterherden, in Hautatheromen und alten Infarkten. Cholesterinester sind zuerst von Hürthle [1]) im Blutserum nachgewiesen worden. Im Hautfett, in allen epidermialen Horngebilden und besonders im Wollfett sind diese Körper enthalten. Ihre Eigenschaften, lipoidlöslich zu sein und gleichzeitig große Mengen Wasser aufzunehmen, die sicherlich für die physikalische Konstitution des Protoplasmas von Bedeutung sind, geben auch dem Wollfett (Lanolin) besondere Eigenschaften bei der Bereitung von Salben, die aus einer fettigen Basis und einem wasserlöslichen Medikament bestehen sollen. In besonders reichlicher Menge finden sich Cholesterinester in den Xanthomen, kleinen Geschwülsten, die mit Vorliebe an den Augenlidern von Diabetikern und Leberkranken auftreten, ferner in der Netzhaut bei Retinitis albuminurica [2]). Auch in der Wand der Gallenblase kommen erhebliche Ablagerungen von Cholesterinestern vor [3]). In verfetteten Organen hat man doppeltbrechende Substanzen gefunden, die nach Panzer [4]) und Adami und Aschoff [5]) (in verfetteten Nieren) aus Cholesterinestern bestehen. Windaus [6]) hat in pathologischen Nieren, die viel doppeltbrechende Substanz enthielten, eine erhebliche Zunahme von gebundenem Cholesterin festgestellt, und ermittelt daß das Cholesterin mit Palmitinsäure verestert ist. Kawamura [7]) hat mit Hilfe von Färbemethoden und mit dem Polarisationsmikroskop verfettete Organe untersucht und den neuen Begriff der Cholesterinesterverfettung aufgestellt. Fürth [8]) weist darauf hin, daß die von Kawamura angewandten Methoden nur in Verbindung mit der chemischen Analyse einen klaren Einblick gewähren können. Czylharz und Fuchs [9]) haben in verfetteten Nieren und Lebern das Verhältnis von Fettsäuren zu Cholesterin bestimmt und keine Veränderung dieses Verhältnisses gefunden, so daß nach ihrer Meinung eine Scheidung der Verfettungsvorgänge in die Typen der „Cholesterinesterverfettung“ und „Glycerinesterverfettung“ vom Standpunkt des Chemikers vorläufig noch nicht ausreichend begründet erscheint.

Über den Cholesteringehalt der Galle wird bei der Besprechung der Konkrementbildung die Rede sein.

Ob per os verabreichtes Cholesterin beim Menschen aus dem Darm resorbiert wird, ist noch ungewiß; dagegen ist beim Kaninchen eine solche Resorption sichergestellt (Wacker und Hueck [10])).

Die quantitative Bestimmung des Cholesterins und der Cholesterinester, die in den letzten Jahren auch in der klinischen Literatur einen

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21. 331.
2) Chvostek, Zeitschr. f. klin. Med. 73. 519. 1911.
3) L. Lichtwitz, Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin 1914 bei Jul. Springer.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. 519. 1906; 54. 239. 1907.
5) Prov. Royal Soc. 78. 359. 1906.
6) Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. 110. 1910.
7) Die Cholesterinesterverfettung. Jena 1911 bei G. Fischer.
8) Probleme d. physiol. u. pathol. Chem. 2. 414.
9) Biochem. Zeitschr. 62. 131. 1914.
10) Münch. med. Wochenschr. 1913, 38; vgl. auch Weltmann u. Biach, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 14. 367. 1913.

großen Raum einnimmt, erfolgt nach der von Windaus angegebenen Methode [1]), die darauf beruht, daß das Cholesterin mit dem Digitonin eine gut krystallisierende, in Äther unlösliche Verbindung gibt. Da die Cholesterinester durch Digitonin nicht gefällt werden, nach ihrer Verseifung aber das freiwerdende Cholesterin die Reaktion gibt, so ist, nach dem Verfahren von Windaus, eine quantitative Trennung des Cholesterin und der Cholesterinester möglich. Dieses ausgezeichnete Verfahren ist schwierig und benötigt eine nicht zu kleine Menge von Ausgangsmaterial. Für die klinischen Untersuchungen wird gewöhnlich ein einfacheres Verfahren angewandt, das auf einer Farbenreaktion beruht, die Cholesterin bei Behandlung mit Essigsäure und Schwefelsäure gibt (Liebermannsche Cholestolreaktion). Verschiedene colorimetrische Methoden sind im Gebrauch [2]). Jeder Cholesterinbestimmung muß eine Extraktion des Cholesterin vorausgehen, deren Schwierigkeit vielfach unterschätzt wird. Thaysen [3]) findet, daß der Äther für die Bestandteile des Blutes, insbesondere des Serums, ein sehr schlechtes Extraktionsmittel ist [4]). Mit colorimetrischen Methoden sind eine große Anzahl von Untersuchungen, betreffend die Cholesterinämie unter normalen und krankhaften Verhältnissen, angestellt worden. Bei chronischen Nierenkrankheiten, bei Fettsucht, bei Typhus und bei Arteriosklerose, beim Diabetes melitus, bei Leberkrankheiten und in der Schwangerschaft soll eine Hypercholesterinämie bestehen. Wenn diese Befunde richtig sind, so kommt ihnen trotzdem noch keine erhebliche Bedeutung zu; insbesondere sind sie unzulänglich, solange wir über Herkunft und Schicksale des Cholesterin nichts wissen, eine Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels aufzubauen oder gar den Begriff einer „Cholesterindiathese" (Aschoff) einzuführen. Aus den oben angeführten Beobachtungen von Cholesterinanhäufungen an solchen Orten, wo Zellen zugrunde gegangen sind, ergibt sich mit Sicherheit, daß bei der Zerstörung von Zellen Cholesterin frei wird. Da überall eine ständige „Zellmauserung" vor sich geht und da das Gefäßsystem mit seiner unendlichen Anzahl von Wandendothelien und Blutzellen ein Organ darstellt, das in bezug auf Größe und Vergänglichkeit (rote Blutkörperchen [5])) seinesgleichen nicht hat, so wird es verständlich, daß unter allen möglichen ihrer Art nach sehr verschiedenen Erkrankungen Veränderungen des Cholesteringehaltes des Blutes vorkommen müssen.

Zwölftes Kapitel.

Die Acidose.

Im Hungerzustand und bei vielen Krankheiten, bei denen die Nahrungsaufnahme gestört ist, bei Ausschließung der Kohlehydrate aus der Nahrung, insbesondere bei Diabetes melitus treten im Harn Aceton-

[1]) Berl. Ber. 42. 238. 1909.
[2]) L. Lichtwitz, l. c.
[3]) Biochem. Zeitschr.
[4]) Biochem. Zeitschr. 62. 105. 1914.
[5]) S. J. Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. 86. 469. 1913.

körper auf. Man spricht dann von einer Acidose und kann durch diesen Ausdruck leicht dazu verführt werden, sich eine Säuerung des Organismus vorzustellen. Zu einer Einsicht in diese Verhältnisse gehört das Verständnis des Begriffes der Acidität.

Physikalisch-chemische Vorbemerkungen.

Alle die Körper reagieren sauer, die imstande sind, in wäßriger Lösung Wasserstoffion abzuspalten. Eine Spaltung in ihre Ionen erfährt in wäßriger Lösung die Gruppe der Elektrolyte (Säuren, Laugen und Salze), die ihren Namen von der Eigenschaft den elektrischen Strom zu leiten, erhalten haben. In allen Lösungen sind die gelösten Teilchen in einer Bewegung, die zu einer gleichmäßigen Konzentration im ganzen System führt (Diffusion). Hindert man die Bewegung durch eine semipermeable Membran, die nur dem Lösungsmittel, nicht aber den gelösten Teilchen den Durchtritt gestattet, so üben diese einen Druck auf die Membran aus, den osmotischen Druck. Bringt man die Lösung in ein Gefäß, das unten mit einer halbdurchlässigen Membran, oben mit einem verschiebbaren Stempel versehen ist, so wird beim Eintauchen in Wasser der Stempel gehoben. Durch Gewichtsbelastung des Stempels kann der osmotische Druck gemessen werden. Diese Messung, die methodisch schwierig ist, beruht also auf der Feststellung der Energie, die nötig ist, dem Lösungsmittel den Eintritt in die Lösung zu verwehren, Lösungsmittel und Lösung getrennt zu halten. Die auch in der Klinik gebräuchlichen indirekten Methoden der Messung des osmotischen Druckes beruhen gleichfalls auf einer Trennung von Lösungsmittel und gelöstem Stoff und auf der Messung der hierzu notwendigen Arbeit. Diese Methoden sind die Gefrierpunkts- und Siedepunktsbestimmung, bei denen die Trennung durch Ausfrieren oder durch Verdampfen erfolgt.

Die berühmten osmotischen Untersuchungen von de Vries und Pfeffer an Pflanzen haben van't Hoff zu einer Theorie der Lösung geführt. Van't Hoff hat gefunden, daß in verdünnten Lösungen bei konstanter Temperatur der osmotische Druck der Konzentration des gelösten Stoffes proportional ist. Nach van't Hoff entspricht der osmotische Druck einer Lösung dem Druck, welchen die gelöste Substanz bei gleicher Molekularbeschaffenheit als Gas oder Dampf im gleichen Volumen und bei derselben Temperatur ausüben würde. Ein gelöster Stoff verhält sich wie ein Gas und in Analogie mit den Gasgesetzen müssen in Lösungen von gleichem Volumen, gleicher Temperatur und gleichem Druck dieselbe Anzahl von Teilchen enthalten sein. Lösungen von gleichem osmotischen Druck (isoosmotische oder isotonische Lösungen) enthalten die gelösten Stoffe im Verhältnis ihrer Molekulargewichte. Man kann daher durch Messung des osmotischen Druckes das Molekulargewicht ermitteln; und wenn man bei Säuren, Laugen und Salzen diese Untersuchung vornimmt, so findet man für das Molekulargewicht einen viel zu niedrigen Wert, d. h. den osmotischen Druck höher, als der Konzentration entspricht. De Vries hat dieses Verhalten zuerst bei plasmolytischen Versuchen an Pflanzenzellen beobachtet und

zugleich festgestellt, daß man durch Multiplikation des beobachteten falschen Molekulargewichts mit einem Koeffizienten das wahre bekommt. De Vries fand z. B. als plasmolytische Grenzkonzentration, d. i. eine Lösung, deren osmotischer Druck dem im Innern einer Zelle gleich ist, für Rohrzucker eine 6%ige, für Kochsalz eine 0,65%ige Lösung. Da sich die Grenzkonzentrationen wie die Molekulargewichte verhalten, so ergibt sich aus der Beobachtung von de Vries folgende Gleichung:

$$6 : 342 = 0{,}65 : x$$

Da 342 das Molekulargewicht von Rohrzucker ist, so würde sich aus dieser Gleichung für Kochsalz ein Molekulargewicht von 37 ergeben. Diesen Wert von 37 muß man mit dem isotonischen Koeffizienten (i) multiplizieren, um das wahre Molekulargewicht von Kochsalz (58, 45) zu erhalten.

$$58{,}45 = i \times 37$$

$$i = \frac{58{,}45}{37} = 1{,}5$$

Die Lösung eines Elektrolyten hat also einen höheren osmotischen Druck, als dem Molekulargewicht des gelösten Körpers entspricht. Und da der osmotische Druck nicht von der Art der Teilchen, sondern nur von ihrer Zahl abhängt, so beweisen die Beobachtungen, daß in einer solchen Lösung der gelöste Körper nicht nur bis in seine Moleküle aufgeteilt ist, sondern daß die Teilung weitergeht und daß aus einem Molekül noch mehrere Einzelteilchen (die Ionen) entstanden sind.

Diese elektrolytische Dissoziation genannte Erscheinung ist nicht bei allen Stoffen und unter allen Bedingungen gleich stark, sondern ihr Grad (der Dissoziationsgrad) ist abhängig von der Temperatur und vor allem von der Konzentration. Er wächst mit steigender Verdünnung. Der Dissoziationsgrad (a) bedeutet das Verhältnis der gespaltenen Moleküle (n) zu der Summe der ungespaltenen (m) und der gespaltenen.

$$a = \frac{n}{m + n}$$

Der isotonische Koeffizient (i) ist das Verhältnis der Anzahl der Teilchen, die wirklich in der Lösung sind, zu der Zahl, die in der Lösung sein würde, wenn keine Spaltung erfolgt wäre. Bezeichnet man mit k die Zahl der Teilchen, in die jedes gespaltene Molekül zerfällt, so besteht für i folgende Gleichung:

$$i = \frac{m + nk}{m + n}$$

Aus dieser Gleichung und der Gleichung für a folgt:

$$i = 1 + (k - 1) \times a$$

Löst man die Gleichung nach a auf, so erhält man:

$$a = \frac{i - 1}{k - 1}$$

Ist in der Lösung von Kochsalz eine vollständige Spaltung eingetreten, so ist $i = 2$ und $k = 2$.

Setzt man diese Werte in die Gleichung für a ein, so erhält man:

$$a = \frac{2-1}{2-1} = 1$$

a = 1 bedeutet also eine Spaltung aller Moleküle. Dieser Fall ist ein Grenzfall. In allen andern Fällen, in denen a kleiner ist als 1, besteht eine Gleichgewichtsbeziehung zwischen den Konzentrationen der Ionen und der Konzentration der ungespaltenen Moleküle. Nach dem Massenwirkungsgesetz von Guldberg-Waage ist das Produkt der Ionenkonzentrationen, dividiert durch die Konzentration des ungespaltenen Anteils, eine konstante Größe. Ist in einem Volumen v ein Mol*) gelöst und ist der Dissoziationsgrad a, so bedeutet $\frac{a}{v}$ die Konzentration eines jeden Ions und $\frac{1-a}{v}$ die Konzentration des ungespaltenen Teiles. Dann besteht folgende Gleichung:

$$\frac{\frac{a}{v} \times \frac{a}{v}}{\frac{1-a}{v}} = \frac{a^2}{v(1-a)} = K$$

Diese Konstante heißt die Dissoziationskonstante. Sie stellt eine Beziehung dar zwischen der Verdünnung und dem Dissoziationsgrad und besagt, daß der Grad der Dissoziation eines Elektrolyten für eine bestimmte Konzentration einen bestimmten Wert hat. Die Beobachtung hat nun ergeben, daß die Alkali- und Erdalkalisalze aller Säuren sämtlich gleich stark dissoziiert sind, während bei Säuren und bei Laugen erhebliche Unterschiede bestehen.

W. Ostwald hat gezeigt, daß die Stärke der Säuren und Laugen bestimmt wird durch die Größe der Dissoziationskonstante. Da bei der Dissoziation von Säuren stets Wasserstoffion entsteht, so ist die Stärke einer Säure bestimmt durch die Konzentration dieses Ions.

Die Dissoziationskonstante ist eine Zahl, die für jede Säure charakteristisch ist und die einen Vergleich zwischen der Stärke der Säuren ermöglicht. Beispiele solcher Zahlen für Säuren, die uns im Zusammenhang mit der Acidose interessieren, sind folgende: [1] [2])

	K
Wasser (H^+)	$0{,}8 \times 10^{-7}$
Kohlensäure ($H^+ + HCO_3'$)	$3{,}04 \times 10^{-7}$
Ameisensäure	$2{,}14 \times 10^{-4}$
Essigsäure	$1{,}8 \times 10^{-5}$
Propionsäure	$1{,}34 \times 10^{-5}$
Buttersäure	$1{,}49 \times 10^{-5}$

*) 1 Mol = so viele Gramme, als dem Molekulargewicht entspricht.
[1]) R. Höber, Physikal. Chem. der Zelle u. Gewebe. 4. Aufl. 1914. S. 112.
[2]) W. Ostwald, Grundriß d. allg. Chem. 1899. S. 524ff.

Der Eintritt von Hydroxylgruppen in die Kette der normalen Fettsäuren bewirkt einen erheblichen Anstieg der Dissoziationskonstante.

Glykolsäure	$1{,}52 \times 10^{-4}$
Milchsäure	$1{,}38 \times 10^{-4}$
β-Oxybuttersäure [1])	$3{,}86 \times 10^{-5}$

Für die starken Mineralsäuren lassen sich bisher aus unbekannten Gründen gleiche Zahlen nicht angeben; aus andern Messungen aber ist bekannt, daß Salzsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure ca. 250 mal wirksamer sind, als eine äquivalente Essigsäurelösung.

Löst man Säuren in äquivalenten Mengen im gleichen Volumen Wasser, so erhält man Lösungen von gleicher Normalität, die zur Neutralisierung dieselbe Menge Lauge brauchen, also die gleiche Titrationsacidität haben. Die Konzentration der Wasserstoffionen aber in diesen Lösungen ist eine ganz verschiedene, bei starken Säuren hoch, bei schwachen Säuren klein. Solche Lösungen haben also eine ganz verschiedene Ionenacidität oder wahre Acidität, die man nicht durch Titration messen kann. Man mißt die Ionenacidität dadurch, daß man die Geschwindigkeit einer Reaktion feststellt, die durch Wasserstoffion beeinflußt wird oder dadurch, daß man die Arbeitsfähigkeit einer solchen Lösung, z. B. auf elektrochemischen Wege (durch eine Konzentrationskette) ermittelt. Auf diese Methoden kann hier nicht näher eingegangen werden. Eine für den Mediziner verständliche Darstellung findet sich in dem berühmten Buche von R. Höber: „Physik. Chemie der Zelle und der Gewebe". Für uns ist eine Methode der Messung der Ionenacidität in gleicher Weise theoretisch und praktisch wichtig, das ist die Messung mit Hilfe von Indicatoren.

Indicatoren verwenden wir täglich zur Titration von Säuren und Laugen. Nach W. Ostwald sind Indicatoren schwache Säuren oder schwache Basen, deren Ionen eine andere Farbe haben als ihre Moleküle. Die Dissoziation eines Indicators führt zu einem Gleichgewicht in der Lösung. Das Produkt der Ionenkonzentration steht zu der Konzentration des ungespaltenen Anteils in einem konstanten Verhältnis. Ist der Indicator eine Säure, so bildet er Wasserstoffion und ein Anion (A); und als schwache Säure ist sein Hauptteil als Molekül (J) vorhanden. Wenn man die Konzentrationen durch Klammern bezeichnet, so gilt folgende Gleichung:

$$\frac{(H^+)\ (A')}{(J)} = k$$

Bringt man in dieses System eine Säure, d. h. neue Wasserstoffionen, hinein, so wird das Gleichgewicht gestört und die Dissoziation des Indicators zurückgedrängt. Mit dem Verschwinden der Ionen (Anionen) erfolgt der Farbumschlag.

Es gilt ganz allgemein der Satz: Treffen zwei Elektrolyten, die ein Ion gemeinsam haben, in einer Lösung zusammen, so wird die Dis-

[1]) Michaelis u. Garbendia, Biochem. Zeitschr. 67. 195. 1914.

soziation des schwächeren Elektrolyten zurückgedrängt. Unter der großen Menge von Stoffen, die unter den Begriff eines Indicators fallen, d. h. deren Moleküle und Ionen eine verschiedene Farbe haben, gibt es nun Säuren und Laugen von ganz verschiedener Dissoziationskonstante. Der Farbenumschlag der Indicatoren, die man nach ihrer Konstante in eine Reihe ordnen kann, wird also bei ganz verschiedenen Konzentrationen von Wasserstoffion erfolgen; und wenn man die Größe der Dissoziation der Indicatoren kennt, so kann man aus dem Farbenumschlag, den eine Säure in der Reihe der Indicatoren verursacht, die Konzentration der Wasserstoffionen in der Säure erkennen.

Was für die Säuren gilt, gilt in gleicher Weise für die Laugen.

Wenn man den Umschlagspunkt eines Indicators als Neutralitätspunkt bezeichnen wollte, so würde man mit jedem Indicator zu einer andern Neutralität gelangen. Wir bezeichnen als eine neutrale Flüssigkeit reines destilliertes Wasser, welches die Farbe von Lakmus nicht ändert und auch mit Phenolphthalein nicht reagiert. Der Umschlagspunkt dieser Indicatoren entspricht einer Wasserstoffionenkonzentration von $10^{-6,97}$ bis $10^{-7,87}$. In der Tat haben physikalisch-chemische Messungen ergeben, daß auch reinstes Wasser zu einem sehr geringen Teile in seine Ionen gespalten ist.

$$H_2O = H^+ + OH^-$$

Die Konzentration der Wasserstoffionen ist gleich der der Hydroxylionen und beträgt $0,8 \times 10^{-7}$. Nach der Gleichung des Massenwirkungsgesetzes ist das Produkt dieser Konzentrationen, dividiert durch die Konzentration des ungespaltenen Anteils gleich einer Konstanten (der Dissoziationskonstanten).

$$\frac{(H^+)\ (OH^-)}{(H_2O)} = k$$

Da die Konzentration des undissoziierten Anteils, des Wassers, wegen seiner überwiegenden Menge als konstant gesetzt werden kann, so ist die Dissoziationskonstante des Wassers $0,64 \times 10^{-14}$. Eine Flüssigkeit reagiert also neutral, nicht dann, wenn sie gar keine Wasserstoff- und Hydroxylionen enthält — denn eine derartige wäßrige Lösung existiert nicht —, sondern dann, wenn sie diese Ionen im gleichen Verhältnis hat wie Wasser.

Die neutrale Reaktion des Blutes und die Vorrichtungen zur Erhaltung dieser Reaktion. Das allgemeine Ionengleichgewicht im Stoffwechsel. Ammoniakbildung. Endzustände im Stoffwechsel.

Das Blut der Säugetiere hat eine Wasserstoffionenkonzentration von $0,3—0,7 \times 10^{-7}$, ist also, und das ist ein wichtiges Ergebnis unserer allgemeinen physikalisch-chemischen Ableitungen, eine annähernd neutrale Flüssigkeit. Diese neutrale Reaktion ist zweifellos für den Ablauf der Lebensvorgänge unumgänglich notwendig und der Organismus hat

Mittel, diese neutrale Reaktion auch dann festzuhalten, wenn starke Säuren von außen zugeführt werden oder im Körper entstehen.

Im Körper werden ständig Säuren gebildet; aus dem neutralen Schwefel des Eiweißes entsteht Schwefelsäure, der organisch gebundene Phosphor der Eiweißkörper wird zu Phosphorsäure oxydiert, die Phosphorsäure der Nucleinsäuren wird frei, aus den Purinbasen wird Harnsäure. Aus dem Kohlenstoff aller organischen Körper entsteht Kohlensäure in großen Mengen und außerdem bilden sich viele organische Säuren, die beim Normalen größtenteils intermediär wieder verschwinden, unter krankhaften Verhältnissen aber nicht weiter abgebaut, sondern ausgeschieden werden. Es besteht also in dem Körper ständig eine Neigung zur Säuerung; und die Gleichmäßigkeit der Blutreaktion wird außerdem gefährdet durch die Bildung von sauer oder alkalisch reagierenden Drüsensekreten. So erzeugen die Drüsen der Magenschleimhaut aus dem neutralen Blutserum gewaltige Mengen von Salzsäure; alkalisch reagierende Säfte liefern das Pankreas und die Darmschleimhaut, und die Niere des Fleischfressers und des Omnivoren bildet einen sauren Harn. Es ist zweifellos und auch, wie wir an anderer Stelle sehen werden, leicht zu zeigen, daß zwischen den Reaktionen dieser Drüsenprodukte Beziehungen bestehen, und daß der Organismus in der Fähigkeit der Erzeugung von Se- und Exkreten differenter Reaktion ein wirksames Mittel besitzt, die Neutralität seines Blutes zu bewahren.

Sicherlich ist die Niere von der größten Bedeutung für die Ausmerzung der Säuren (des Wasserstoffions), und doch ist ihre Fähigkeit dazu eine eng begrenzte, da die Konzentration an Wasserstoffionen im Harn den Wert von $1-2 \times 10^{-5}$ nicht überschreiten kann. Wollte der Organismus Chlor- und Sulfation ganz oder auch nur zu einem Bruchteile als Säure ausscheiden, so würde bei der hohen Konzentration dieser Säure-Ionen im Harn und bei der sehr hohen Dissoziationskonstante von Salzsäure und Schwefelsäure ein Harn von einer solchen Acidität entstehen, wie er von der Niere tatsächlich nicht gebildet wird und wie er von der Zellauskleidung der Harnwege auch nicht ertragen werden könnte. Da der Harn Anionen starker und schwacher Säuren, Wasserstoffion und andere Kationen (Natrium, Kalium usw.) enthält, so kann man aus der Kenntnis der Konzentrationen und der Dissoziationskonstanten berechnen, welche Anionen und welche Kationen zusammengehören. Die physikalische Chemie[1]) hat gelehrt, daß das Teilungsverhältnis verschiedener Säuren zu einer Base gleich dem Verhältnis der Dissoziationsgrade bei der entsprechenden Verdünnung ist.

Für den Harn folgt daraus, daß Chlorion und Sulfation infolge ihrer hohen Dissoziationskonstanten nicht in Verbindung mit Wasserstoffion, also nicht als Säuren, sondern quantitativ in Verbindung mit einem andern Kation, d. h. als Salze, ausgeschieden werden. Aus den Untersuchungen von Henderson[2]) ergibt sich, daß Milchsäure, β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure zu einem beträchtlichen Teile im Harn als Salze erscheinen, d. h. zu ihrer Ausscheidung eine erhebliche Menge Kation

[1]) Vgl. Nernst, Theoretische Chemie. 7. Aufl. 1913. S. 553.
[2]) Ergebn. d. Physiol. 8. 254. 1909.

(Natrium, Kalium, Ammonium u. a.) brauchen. Mit dieser Erkenntnis wird das Problem der Neutralitätserhaltung des Blutes ein Teil des Problems der Erhaltung der normalen Zusammensetzung der Blutelektrolyte überhaupt oder, wie man es kurz nennen kann, des Problems der Erhaltung des Ionengleichgewichts im Stoffwechsel.

Es ist eine Notwendigkeit, daß überall, wo im Stoffwechsel ein Ion gebildet wird, ein anderes mit entgegengesetzter Ladung in äquivalenter Menge zur Stelle ist. Daß die Neutralisierung von Säuren nur ein spezieller Fall dieses allgemeinen Prinzips ist, lehrt in besonders schöner Weise das Vorkommen von Oxalatkrystallen in Pflanzen[1]). Schon Schleiden hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Oxalsäure den Zweck habe, überschüssig aufgenommene Basen zu neutralisieren. Tatsächlich ist es Benecke gelungen, beim Mais die Bildung von Kalkoxalatkrystallen zu unterdrücken, wenn er die Pflanze zwang, ihren Stickstoffbedarf aus Ammonsalzen zu decken, bei deren Verarbeitung Anionen frei werden. Dagegen traten bei sonst gleicher Nahrung, aber salpetersauren Salzen als Stickstoffquelle, reichlich Oxalate auf, weil der Stickstoff der Nitrate zum Eiweißaufbau verwendet wird, und an die Stelle des Nitrats ein anderes Anion treten muß.

Daß Anionen im Stoffwechsel des Tieres in großer Menge entstehen, ist bereits erwähnt. Die zu ihnen gehörigen Kationen können nur das Wasserstoffion und das Ammonium sein. Es fließen also dem Blute ständig starke und schwache Säuren zu, die es ohne merkliche Änderung seiner Reaktion aufnimmt. Friedenthal[2]) hat gezeigt, daß man zum Blute 40—70mal soviel OH′-Ionen als zum Wasser zusetzen muß, um eine Phenolphthaleinfärbung, mehr wie 300mal soviel, um eine Methylorangefärbung zu erzielen. So wie Blut verhalten sich Eiweißkörper und Lösungen von Mono- und Dinatriumphosphat. Die Eiweißkörper sind infolge ihrer Zusammensetzung aus Aminosäuren, wie diese selbst, gleichzeitig Säuren und Basen, amphothere Elektrolyte, d. h. sie können sowohl Wasserstoffion wie Hydroxylion abspalten und Säuren und Laugen neutralisieren. Von wesentlicher Bedeutung für die Neutralitätserhaltung des Blutserums sind seine Phosphate und Carbonate. Das Mononatriumphosphat NaH_2PO_4 ist eine schwache Säure; es spaltet sich in Natriumion, wenig Wasserstoffion und wenig HPO_4'. Das Salz dieser schwachen Säure, das Dinatriumphosphat Na_2HPO_4, ist wie die Alkalisalze aller Säuren, stark dissoziiert in Natrium- und HPO_4-Ionen. Eine Lösung dieses Salzes reagiert alkalisch; d. h. sie enthält Hydroxylionen. Die alkalische Reaktion erhält eine solche Lösung durch Umsetzung mit dem Wasser (hydrolytische Spaltung). Wir haben oben gesehen, daß Wasser zum Teil in seine Ionen gespalten ist. Die Dissoziationskonstante des H_2PO_4', einer schwachen Säure, ist so klein, daß die Wasserstoffionenkonzentration des Wassers ausreichend ist, seine Dissoziation zurückzudrängen. HPO_4'' und H^+ gehen zu undissoziierten H_2PO_4' zusammen. Da aber nach der Gleichung des Massenwirkungsgesetzes das Produkt der H^+ und OH'-Konzen-

---

[1]) Zit. nach A. Nathansohn, Stoffwechsel der Pflanzen. 1910, S. 326.
[2]) Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin 8. Mai 1903.

trationen konstant ist, so muß, bei der Verarmung an (H^+), (OH') wachsen, d. h. die Lösung alkalisch werden. Der Vorgang wird durch folgende Gleichung klar:

$$Na_2HPO_4 + H_2O = 2\ Na^+ + OH' + HPO_4'' + H^+.$$

Die beiden ersten Glieder der rechten Seite der Gleichung bleiben dissoziiert, weil Natronlauge eine starke Lauge ist; die beiden letzten Glieder gehen zusammen, weil Mononatriumphosphat eine schwache Säure ist. Diese hydrolytische Spaltung findet bei allen Salzen, die aus einer starken Base und aus einer schwachen Säure entstanden sind, statt, so vor allem auch bei den kohlensauren Alkalien.

Bringt man eine schwache Säure und ihr Alkalisalz, also z. B. Mono- und Dinatriumphosphat in einer Lösung zusammen, so werden sich zunächst H^+ und OH'-Ionen vereinigen, so daß eine Neutralisierung erfolgt. Die Dissoziationsgleichung des Dinatriumphosphats lautet:

$$1.\quad NaHPO_4' = Na^+ + HPO_4'' + H_2PO_4' + OH'.$$

In dieser Gleichung sind viel HPO_4''- und wenig H_2PO_4'-Ionen. Die Dissoziationsgleichung des Mononatriumphosphats lautet:

$$2.\quad H_2PO_4' = H^+ + HPO_4''.$$

In dieser Lösung sind wenig HPO_4''-Ionen, weil die Dissoziation schwach ist, aber viel ungespaltene H_2PO_4'-Ionen.

Bringt man die beiden Lösungen zusammen, so erfolgt eine gegenseitige Zurückdrängung der Dissoziationen, weil die hohe Konzentration an H_2PO_4' in Gleichung 2 die Gleichung 1 in der Richtung von rechts nach links beeinflußt, und die hohe Konzentration an HPO_4'' in Gleichung 1 bei der Gleichung 2 dieselbe Wirkung erzielt.

Mischlösungen von Mono- und Dinatriumphosphat, und überhaupt von schwachen Säuren und ihrem Alkalisalz, reagieren also in einem weiten Konzentrationsbereich neutral. Bringt man in eine solche Mischlösung eine Säure (Wasserstoffionen) hinein, so wird das Hydroxylion in Gleichung 1 gebunden, das Gleichgewicht damit gestört und eine weitere Dissoziation von $NaHPO_4'$ bewirkt, bei der durch Hydrolyse wiederum Hydroxylion entsteht. Umgekehrt bewirkt ein Hinzufügen von Lauge durch Beschlagnahmen des Wasserstoffions in Gleichung 2 eine Dissoziation des Mononatriumphosphats. Allgemein geschieht bei Hinzufügen von Säure oder Lauge zu einer solchen Mischlösung eine Verschiebung des Gleichgewichts in entgegengesetzter Richtung, so daß die Erhaltung der Neutralität die Folge ist. Und so verhält sich, wie wir sahen, auch das Blut.

In den Geweben wird ständig Kohlensäure gebildet, deren Transport im Blut als $NaHCO_3$ erfolgt. Die Umsetzung geschieht nach folgender Gleichung:

$$Na_2HPO_4 + H_2CO_3 = NaH_2PO_4 + NaHCO_3.$$

In der Lunge geht die umgekehrte Reaktion vor sich; die Kohlensäure wird als Gas abgegeben. Dieser Vorgang ist für die Erhaltung

des Alkalibestandes von einer ganz hervorragenden Bedeutung, weil die Kohlensäure, das massigste Endprodukt der Verbrennungen, in undissoziierter Form ohne Verlust an wertvollem Kation ausgeschieden wird.

Auch das hauptsächlichste Endprodukt des Eiweißstoffwechsels, der Harnstoff, verläßt als Anelektrolyt den Körper, wogegen Phosphorsäure und Schwefelsäure quantitativ, Harnsäure und andere Säuren zu einem beträchtlichen Teile als Salze, d. h. mit einem andern Kation als Wasserstoffion ausgeschieden werden. Außer Wasserstoffion bildet der Organismus an Kation nur das Ammoniumion, das aus der Aminogruppe stammt und zum größten Teil zu Harnstoff wird.

Diese letzten Stadien des Eiweißstoffwechsels stellen chemische Prozesse dar, die nicht völlig zu Ende gehen, sondern zu einem Gleichgewicht oder Endzustand führen, so daß Aminosäuren und Ammoniak zu den normalen Ausscheidungsprodukten gehören. Da auch beim Normalen, wie bereits erwähnt, Anionen entstehen, so wird von manchen das Harnammonium als völlig der Neutralisierung dienend aufgefaßt. Wenn das so wäre, müßte eine dem ausgeschiedenen Ammonium äquivalente Menge fixes Alkali das Ammoniak des Harns völlig zum Verschwinden bringen, oder es müßte in einem alkalischen Harn das Ammoniak gänzlich fehlen. Beides ist nicht der Fall. Die äquivalente Menge Natriumbicarbonat tilgt nur einen Teil des Ammoniaks; erst bei extrem hohen Dosen dieses Salzes sinkt die Ammoniakausscheidung auf einen sehr kleinen Wert herab. Es ist nicht statthaft dann von einer Neutralisierung zu sprechen, wenn der Versuch nicht mit der äquivalenten Menge vorgenommen wird. Wir wissen, daß die Zuführung von Natriumionen in großen Dosen die chemischen Prozesse im Körper nach verschiedenen Richtungen beeinflußt; und es ist sehr wohl möglich, daß bei Verabreichung von sehr viel Natrium bicarbonicum die Harnstoffbildung aus Ammoniak gefördert wird. Es läßt sich leicht nachweisen, daß bei Eingabe von größeren Mengen Harnstoff (20—30 g pro die) die Ausscheidung von Ammoniak und Aminosäuren im Harn beträchtlich ansteigt. Durch Zuführung des Endprodukts in hoher Dosis wird der Ablauf der Reaktionskette aufgehalten. Eine solche Hemmung haben wir bereits gelegentlich der Besprechung des Stoffwechsels der Nucleoproteïde kennen gelernt.

Diese Labilität der Harnstoffbildung ist dem Bestehenbleiben des Ammoniums zum Zwecke der Neutralisierung (der Beschaffung von Kation) sehr günstig. Bei experimenteller oder endogener Acidose wird ein sehr großer Teil des Stickstoffs als Ammonium ausgeschieden, während in der Norm bei Ernährung mit gemischter Kost etwa 5% des Harnstickstoffs Ammoniakstickstoff ist, steigt im Zustand der Acidose dieser Wert leicht auf 30—40%. Das Bestehenbleiben des Ammoniums bewirkt, daß ein beträchtlicher Teil der starken Säuren, die als Salze ausgeschieden werden, nicht mit fixem Alkali, sondern mit Ammonium „gepaart“ im Harn erscheinen. Der Alkalibestand des Körpers wird also durch das Ammoniak geschützt. Bei langdauernder und unbehandelter Acidose ist dieser Schutz kein vollständiger. Dann

braucht der Organismus zur Ausscheidung der Anionen noch andere Kationen, unter denen besonders dem Calciumion eine große Bedeutung zukommt. Bei der Zuführung anorganischer Säuren [1]) und bei der Acidose steigt die Kalkausscheidung im Harn (Gerhard und Schlesinger [2])); der Kalk wird dem Knochen entnommen; es entsteht eine Osteoporose. Durch Zuführung von Kation, d. h. von Alkalicarbonat oder von Alkalisalzen organischer, zu Kohlensäure verbrennbarer Säuren, wird dem Körper Kation zur Verfügung gestellt, da die Kohlensäure bei ihrer Ausscheidung durch die Lungen das Alkali quantitativ zurückläßt. Durch die Zuführung dieser Salze wird die Ammoniak- und die Kalkausscheidung auf normale Werte zurückgeführt. Dubois und Stolte [3]) zeigten, daß durch Alkalidarreichung Calcium im Körper zurückbehalten wird.

Bei der Acidose kann die Acidität des Harns (Titrationsacidität) beträchtlich ansteigen. Die Fähigkeit der Niere, einen sauren Harn zu bereiten, ist aber eine individuell recht verschiedene, so daß weder die Harnacidität ein untrüglicher Maßstab für eine Acidose, noch der Ammoniakausscheidung proportional ist. Außer der Niere können noch andere Drüsen sich an der Elimination der Wasserstoffionen beteiligen. So hat man bei diabetischer Acidose eine saure Reaktion des Speichels und des Darminhalts beobachtet.

Neben diesen hauptsächlichen Momenten, die der Erhaltung der Neutralität dienen, spielt vielleicht noch ein chemischer Vorgang eine Rolle, durch den der Verlust an Alkali, den die Ausscheidung des Sulfations bedingt, auf die Hälfte vermindert wird; das ist die Bildung der Ätherschwefelsäuren [4]). Bei der Kuppelung der Schwefelsäure mit aromatischen Radikalen wird ein Wasserstoffion der Säure mit Beschlag belegt, so daß ein einbasisches Salz entsteht. Die Dissoziationskonstante der Ätherschwefelsäure ist nicht bekannt. Wenn sie, wie zu vermuten, erheblich kleiner ist als die der Schwefelsäure, so könnte die Ausscheidung zu einem Teil als Säure erfolgen, so daß auch hierdurch noch eine Alkaliersparung eintreten würde. Wie weit der Organismus bei der Acidose von dieser Kuppelung zur Erhaltung der Neutralität Gebrauch macht, muß noch ausführlich untersucht werden. Naunyn [5]) hat beobachtet, daß sich Sulfatschwefelsäure zu gepaarter Schwefelsäure bei Acidose wie 1 : 1, in der Norm wie 10—12 : 1 verhält.

Die Erhaltung der Neutralität des Blutes unter normalen und pathologischen Verhältnissen wird zu einem wesentlichen Teil durch die Atmung besorgt. Das Atemzentrum wird durch die Wasserstoffionen des Blutes gereizt. Bei der Erhöhung ihrer Konzentration wird die Ventilation und die Ausfuhr von CO_2 gesteigert. Die Reaktionsänderung, die hierzu notwendig ist, ist eine ganz minimale, mit unseren Methoden

---

[1]) Schetelig, Virch. Arch. 82. 437. 1880; Gaethgens, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4. 36. 1880; Rüdel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 33. 79.

[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42. 1.

[3]) Jahrb. d. Kinderheilk. 77.

[4]) H. Levy, Über die klinische Bedeutung des Ionengleichgewichts im Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Göttingen 1914.

[5]) Der Diabetes melitus. Wien 1900.

wohl nicht meßbare. Bei der Acidose sinkt die CO_2-Spannung des Blutes ganz erheblich ab (von 24% auf 2,5—3%). Da sich die Ionenacidität nicht ändert, und da nach Henderson [1]) Neutralität nur bestehen kann, wenn die CO_2-Konzentration mit der Bicarbonat-Konzentration zusammenfällt, so folgt, daß das Alkali (Kation) bei der Acidose von anderen Säuren beschlagnahmt ist. Da diese Säuren, wie wir sahen, starke sind, so sind ihre Salze nicht hydrolytisch gespalten, reagieren also nicht alkalisch. Entsprechend der Verminderung der CO_2-Spannung sinkt daher bei der Acidose die Titrationsalkalinität des Blutes. Die Alveolarluft steht in bezug auf den Kohlensäuregehalt in einem Spannungsgleichgewicht mit dem arteriellen Blute. Durch Messung der CO_2-Spannung in der Alveolarluft (nach der Methode von Haldane) erfährt man die CO_2-Spannung im arteriellen Blute, die abhängig ist von der Menge der vorhandenen sauren Produkte und der Reaktionsfähigkeit des Atemzentrums auf dieselben. Wenn man also die CO_2-Spannung der Alveolarluft als Maßstab für die Acidose verwendet, so mißt man, wie H. Straub [2]) hervorhebt, nicht die Ursache der Störung, die Menge der Säuren, sondern ihren Effekt auf das Atemzentrum. Ob die Empfindlichkeit des Atemzentrums unter den pathologischen Verhältnissen, die hier in Betracht kommen, konstant ist, scheint nicht sicher zu sein (H. Straub). O. Porges [3]) hat gezeigt, daß die Ventilationssteigerung nicht proportional dem Reiz wächst, sondern auf einen bestimmten Reizzuwachs um so größer ist, je stärker bereits der Reiz war, auf den der Reizzuwachs superponiert wurde. Trotzdem also theoretisch gegen die Verwertung der Messung der Acidose durch Bestimmung der CO_2-Spannung in der Alveolarluft noch Bedenken bestehen, sprechen doch die Ergebnisse der Untersuchungen von H. Straub für die praktische Brauchbarkeit der Methode. Besonders wichtig erscheint das Ergebnis von H. Straub, daß Kohlehydratkarenz bei Gesunden und Diabetikern zu einer Verminderung der CO_2-Spannung führt, noch bevor es zur meßbaren Ausscheidung von Acetonkörpern kommt, daß also diese Methode eine größere Empfindlichkeit hat als die Feststellung der Größe der Acetonkörperausscheidung.

Die Messung der wahren Acidität (Ionenacidität) des Blutes hat auch im Diabetes und im Coma diabeticum normale Werte ergeben. Da aber der Gehalt an Kohlensäure sehr viel kleiner ist, so müssen andere Säuren an der Aufrechterhaltung der Aciditätskonstanz beteiligt sein. Diesen Anteil kann man bestimmen, wenn man nach dem Vorschlage von R. Höber [4]) die Messung am entgasten, d. h. CO_2-freien Blute vornimmt. Solches Blut reagiert schwach alkalisch; seine Wasserstoffionenkonzentration beträgt $1{,}45-1{,}91 \times 10^{-9}$. In vier Fällen von diabetischer Acidose hat Höber Werte von $2{,}6-5{,}8 \times 10^{-9}$ gefunden.

---

[1]) l. c.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 109. 223. 1913.
[3]) Biochem. Zeitschr. 46. 1. 1912; 54. 182. 1913; Wien. klin. Wochenschr. 1910. S. 1406.
[4]) Deutsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 28.

Die Acetonkörper.

Bei der Acidose erscheinen im Harn β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton.

$$\begin{array}{ccc} CH_3 & CH_3 & CH_3 \\ | & | & | \\ CH(OH) & CO & CO \\ | & | & | \\ CH_2 & CH_2 & CH_3 \\ | & | & \\ COOH & COOH. & \end{array}$$

Acetessigsäure geht durch Abspaltung der Carboxylgruppe sehr leicht in Aceton über. Im Blut ist das Aceton wahrscheinlich gar nicht enthalten. Es bildet sich aus Acetessigsäure an den Orten der Ausscheidung, vor allem in der Lunge. Durch diesen Vorgang wird, wie es bei der Kohlensäure geschieht, Alkali gespart. Im frisch entleerten Harn ist ganz überwiegend Acetessigsäure und nur in Spuren Aceton enthalten [1]). Die Nitroprussidnatriumreaktion ist eine Reaktion auf Aceton und auf Acetessigsäure. Sie ist viel empfindlicher als die Gerhardtsche Eisenchloridreaktion, die für Acetessigsäure spezifisch ist und erst bei einem Prozentgehalt von 0,015 positiv wird (L. Blum [2])).

Wenn man aber im Harn Aceton und Acetessigsäure nebeneinander bestimmt und die Werte mit den Farbenreaktionen vergleicht, so findet man [3]) sehr hohen Gehalt an Acetessigsäure (bis 0,0575 $^0/_0$) ohne Eisenchloridfärbung, und in anderen Fällen bei einem geringeren Gehalt (z. B. 0,0423 $^0/_0$) eine sehr starke Reaktion nach Gerhardt. Diese Unstimmigkeit findet einen interessanten Aufschluß in dem Verhalten des Acetessigesters. Nach Holleman [4]) „begegnet man bei dem Acetessigester und allgemein bei Körpern, welche die Atomgruppe $-CO \cdot CH_2 \cdot CO-$ besitzen, einer eigentümlichen Form von Isomerie (Tautomerie). Derartige Körper verhalten sich nämlich bald so, als ob darin wirklich jene Gruppe vorhanden wäre, bald wieder so, als ob sie den Komplex $-C(OH) = CH - CO-$ enthielten". Die erste Form heißt die Keto-, die zweite die Enolform, und von den beiden Isomeren „gibt — vielfacher Erfahrung zufolge — die Enolform eine intensive Färbung mit Eisenchlorid, die Ketoform nicht". (Holleman, S. 267.) Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die **Gerhardtsche Eisenchloridreaktion die Enolform der Acetessigsäure anzeigt.**

$$\begin{array}{cc} CH_3 & CH_3 \\ | & | \\ C = O & C(OH) \\ | & \| \\ CH_2 & CH \\ | & | \\ COOH & COOH \\ \text{Ketoform} & \text{Enolform} \end{array}$$

---

[1]) Embden u. Schliep, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels 7. 250, 289. 1907.
[2]) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 111. 442. 1913.
[3]) L. Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 16.
[4]) Lehrb. d. organ. Chem. 4. Aufl. 1905. S. 264.

Nach diesen Feststellungen und denen von Embden und Schliep besteht also der Begriff der Acetonurie nicht mehr zu Recht. Die Nitroprussidnatrium- und die Jodoformreaktion bei fehlender Eisenchloridfärbung zeigen die Ausscheidung der Ketoform der Acetessigsäure an (Ketonurie); die Gerhardtsche Reaktion ist die Folge einer schwereren Störung der Ausscheidung der Enolform und als Enolurie zu bezeichnen.

Der wichtigste Körper bei der Acidose ist die Oxybuttersäure.

Die fundamentale Tatsache in der Lehre von der Acidose ist die, daß es bei Kohlehydratkarenz zu einer Steigerung der Ausscheidung der Acetonkörper oder zu ihrer Anhäufung im Körper kommt. Beim Hunger, bei einer Fleischfettkost und beim Diabetiker auch bei einer kohlehydrathaltigen Nahrung tritt die Steigerung der Acetonkörperbildung ein. Die Menge der Kohlehydrate, die zu ihrer Verhütung notwendig ist, ist beim Gesunden wie beim Diabetiker verschieden. Vor allem ist sie beeinflußt durch die vorangegangene Ernährung. Ist der Organismus glykogenreich, so wird in den ersten Tagen der Kohlehydratkarenz noch genügend Zucker zur Verfügung stehen, und es wird für die intermediären Umsetzungen der Übergang zu einer kohlehydratfreien Kost kein so schroffer sein. Und von der Plötzlichkeit der Koständerung scheint die Acetonkörperbildung in hohem Maße abhängig zu sein. Bei allmählicher Entziehung der Kohlehydrate tritt eine Anpassung ein. So verschwinden bei Diabetikern im Verlauf einer strengen Diät die Acetonkörper allmählich. Hier ist in manchen Fällen die wachsende Fähigkeit, den Eiweißzucker zu verwerten, an diesem Vorgange schuld. Ein solcher Diabetiker, der in der vorangegangenen Periode der Glykosurie fast ganz ohne Kohlehydrate gelebt hat, ist dann bei einer reinen Fleischfettkost, bei der der Normale eine erhebliche Acetonausscheidung hat, frei von dieser. Umgekehrt ist bekannt, daß bei einem schweren Diabetes die schroffe Entziehung der Kohlehydrate zu einem Koma führen kann. Auch der Normale kann bei einer reinen Fleischfettkost frei von „Acidose“ bleiben, wenn sehr viel Eiweiß, aus dem sich Zucker bildet, gereicht wird. Die Größe der Acidose bei Gesunden und Kranken und auch die Menge der Kohlehydrate, die die Acidose unterdrückt, ist weiterhin abhängig von dem Reichtum der Nahrung an Acetonkörperbildnern. In bezug auf die quantitativen Verhältnisse der Acetonkörperbildung scheint bei dem mit Fleisch und Fett ernährtem Gesunden und bei dem Diabetiker ein prinzipieller Unterschied nicht zu bestehen. Die Beobachtungen von Landergreen haben gezeigt, daß auch ein Gesunder bei passender Ernährung eine Acidose und Acetonkörperausscheidung und den Symptomenkomplex der Acidose von bedenklicher Höhe hat.

Beim Gesunden und beim leichten Diabetiker wird β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure, die man per os zuführt, im Harn nicht ausgeschieden; Aceton ist weniger leicht zerstörbar. Bei Kohlehydratkarenz bleiben β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure ganz oder zum Teil bestehen. Im schweren Diabetes wird von zugeführten Acetonkörpern mehr ausgeschieden als bei leichten Diabetikern und mit Fleisch und Fett ernährten Normalen.

Die Muttersubstanzen der Acetonkörper. Abbau der Fettsäuren. Acetonkörperbildung aus Aminosäuren.

Daß die Acetonkörper nicht durch Abbau von Kohlehydraten entstehen, geht aus dem Auftreten der Acidose bei Kohlehydratkarenz hervor. Es bleiben also als Muttersubstanzen Eiweiß und Fett übrig. Die Abstammung aus den Eiweißkörpern galt lange Zeit als die ausschließliche, bis Magnus-Levy [1]) die Bedeutung der Fette in den Vordergrund rückte. Magnus-Levy fand bei einem Knaben in drei Tagen eine Ausscheidung von 342 g β-Oxybuttersäure und Acetessig säure. Da der Eiweißumsatz in dieser Periode 271 g betrug, aus dem Eiweiß große Mengen Zucker gebildet wurden, und nach der Berechnung von Magnus-Levy aus 100 g Eiweiß nur 30—40 g β-Oxybuttersäure entstehen kann, so ist der Schluß, daß die Fette in bedeutendem Maße Acetonkörperbildner sind, ein zwingender. Daß speziell aus der Buttersäure die β-Oxysäure entsteht, haben L. Schwarz [2]) und A. Loeb [3]) bewiesen. Zu dieser Umwandlung führt eine Oxydation am β-Kohlenstoff. Knoop [4]) hat phenylierte Fettsäuren im Stoffwechsel untersucht und gefunden, daß solche mit gerader C-Zahl Phenylessigsäure, die mit ungerader C-Zahl Benzoesäure liefern. Die Ketten werden also um zwei C-Atome oder ein Vielfaches derselben gekürzt. Daraus wird der Schluß gezogen, daß am β-C der erste Angriff erfolgt, dem eine Abspaltung von Essigsäure folgt, während der Rest zur Säure weiter oxydiert wird. Embden und Marx [5]) haben normale aliphatische Fettsäuren mit der Methode der Leberdurchblutung auf ihre Fähigkeit, Acetessigsäure zu bilden, geprüft. Folgende Tabelle veranschaulicht ihre Resultate:

		AES
$CH_3(CH_2)_2COOH$	(Buttersäure)	+
$CH_3(CH_2)_3COOH$	(Valeriansäure)	—
$CH_3(CH_2)_4COOH$	(Capronsäure)	+
$CH_3(CH_2)_5COOH$	(Heptylsäure)	—
$CH_3(CH_2)_6COOH$	(Octylsäure)	+
$CH_3(CH_2)_7COOH$	(Nonylsäure)	—
$CH_3(CH_2)_8COOH$	(Decylsäure)	+
$CH_3(CH_2)_9COOH$	(Undecylsäure)	—
$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	(Laurinsäure)	+

Die Beobachtungen von Baer und Blum [6]) am Diabetiker stimmen mit diesen Befunden überein. Nach der üblichen Auffassung entsteht durch eine Hydroxylierung am β-C eine β-Oxysäure. Wie E. Friedmann [7]), Dakin [8]), O. Neubauer [9]) und Blum [10]) gefunden haben,

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42. 149. 1899; in Noordens Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels 2. Aufl. I. 184.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 76. 233. 1903.
[3]) Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 3. 198. 1902.
[4]) Hofmeisters Beitr. 6. 150. 1905. Embden, ebenda, 8. 121, 129. 1906.
[5]) Hofmeisters Beitr. 11. 318. 1908.
[6]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 55. 89. 1906; 56. 92. 1907; 58. 321. 1908.
[7]) Zahlreiche Mitteil. in Hofmeisters Beitr. u. Biochem. Zeitschr.
[8]) Journ. of Biol. Chem. 8. 105. 1910.
[9]) Kongr. f. inn. Med. 1910. S. 566.
[10]) Ebenda 1910.

stehen Oxysäure und die entsprechende Ketosäure in dem Verhältnis einer Gleichgewichtsreaktion. Aus der Oxysäure wird sehr leicht die Ketosäure und umgekehrt. Die Spaltung der Ketosäure kann auf zwei Arten erfolgen. Entweder entsteht Aceton und CO_2 (Ketonspaltung) oder eine Säure und Essigsäure (Säurespaltung) Der Abbau der Buttersäure würde also nach folgendem Schema vor sich gehen:

$$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH \rightarrow \underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot COOH} \rightleftarrows CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$$

$$\underset{\text{(Ketonspaltung)}}{CH_3 \cdot CO \cdot CH_3 + CO_2} \qquad \underset{\text{(Säurespaltung)}}{CH_3 \cdot COOH + CH_3 \cdot COOH}$$

Da das Aceton schwer verbrennlich ist, aber beim Normalen die Acetessigsäure völlig oxydiert wird, so ist die Ketonspaltung nicht als der normale Abbaumodus anzusehen, sondern als ein Nebenweg, der dann beschritten wird, wenn Acetessigsäure nicht verbrennt, und ihre Konzentration hoch ist. Nach der Meinung von O. Neubauer wird die β-Oxybuttersäure in der Norm nicht über Acetessigsäure oxydiert, sondern sofort zu CO_2 und H_2O. Bemerkenswert ist, daß, wenn die Auffassung des Abbaus der Fettsäuren durch Säurespaltung der β-oxydierten Fettsäuren richtig ist, beträchtliche Mengen von Essigsäure im Stoffwechsel entstehen müßten.

Leathes und Meyer-Wedell[1]) haben beobachtet, daß bei Tieren nach Verfütterung von Fett in der Leber ein Fett angehäuft wird, das eine höhere Jodzahl hat als das Nahrungsfett (vgl. auch Pick und Joannovics[2])). Friedmann[3]) und Dakin[4]) haben Hunden Phenylpropionsäure (1) verfüttert und gefunden, daß β-Phenyloxypropionsäure (2), Benzoylessigsäure (3) (die entsprechende Ketosäure), Acetophenon (4) und Hippursäure ausgeschieden werden. Zu diesen Körpern, die den Acetonkörpern der Acidose entsprechen, kommt aber noch die Zimtsäure (5), also die entsprechende $\alpha-\beta$ ungesättigte Säure hinzu, die, wie die Benzoesäure, mit Glykokoll gepaart den Körper verläßt. Die Reaktionen verlaufen folgendermaßen:

$$\underset{1.}{\begin{array}{c}C_6H_5\\ |\\ CH_2\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH\end{array}} \rightarrow \underset{2.}{\begin{array}{c}C_6H_5\\ |\\ C\langle^{H}_{OH}\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH\end{array}} \rightleftarrows \underset{3.}{\begin{array}{c}C_6H_5\\ |\\ C=O\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH\end{array}} \rightarrow \underset{4.}{\begin{array}{c}C_6H_5\\ |\\ CO\\ |\\ CH_3\end{array}} \rightarrow \begin{array}{c}C_6H_5\\ |\\ COOH\end{array} \qquad \underset{5.}{\begin{array}{c}C_6H_5\\ |\\ CH\\ \|\\ CH\\ |\\ COOH.\end{array}}$$

Friedmann und Dakin fanden, daß die Phenyl-β-Oxypropionsäure erheblich schwerer angreifbar ist, als die Phenylpropionsäure, was nicht dafür spricht, daß der Abbau der letzteren über eine β-Oxydation erfolgt. E. Friedmann hat nach Verfütterung von Benzoylessigsäure

[1]) Journ. of Physiol. 38. 1909.
[2]) Pflüg. Arch. 140. 327. 1911.
[3]) Zusammenfassungen. Med. Klin. 1911, Nr. 28.
[4]) Journ. of Biol. Chem. 9. 123. 1911.

dieselben Körper im Harn gefunden, die aus Phenylpropionsäure entstehen. Es ist also hier aus der Ketosäure die entsprechende Oxysäure entstanden, und da eine linksdrehende Oxysäure ausgeschieden wurde, so handelt es sich bei ihrer Entstehung um eine asymmetrische Reduktion, wie sie O. Neubauer [1]) bei dem Übergang von Phenolglyoxylsäure in l-Mandelsäure gefunden hat. In diesen beiden Fällen wird ebenso wie bei der Oxybuttersäure die linksdrehende Modifikation ausgeschieden, die rechtsdrehende verbrannt. (Im Durchströmungsversuch und im Digestionsversuch mit Leberbrei geht Acetessigsäure durch asymmetrische Reduktion in l β-Oxybuttersäure über (E. Friedmann und Maase [2])). Dieser Reduktionsprozeß scheint in ausgiebigerem Maße vor sich zu gehen als die umgekehrte Oxydation.

Nach den Untersuchungen von E. Friedmann wird also aus einer β-Ketosäure die ungesättigte Säure und die β-Oxysäure. Da nach Dakin aus Zimtsäure Benzoylessigsäure (Ketosäure) und Phenyl-β-oxypropionsäure entstehen, da Krotonsäure in der Leber Acetessigsäure (Friedmann), beim schweren Diabetiker β-Oxybuttersäure (Baer und Blum [3])) bildet, so ist es schwer zu entscheiden, welcher dieser verschlungenen Wege der Hauptweg ist, der im Stoffwechsel begangen wird. Aus den Untersuchungen von E. Friedmann und Dakin geht aber jedenfalls hervor, daß die ungesättigten Säuren bei dem Abbau der Fettsäuren eine sehr wichtige Rolle spielen. Daß aus der β-Ketosäure eine Doppelbindung entsteht, ist leicht einzusehen, wenn man die Säure in ihrer tautomeren, der sogenannten Enolform schreibt, die mit der Ketoform in einem Gleichgewicht steht.

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C=O \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \\ \text{Ketoform} \end{array} \quad \rightleftarrows \quad \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C-OH \\ \| \\ CH \\ | \\ COOH \\ \text{Enolform} \end{array}$$

Die Reduktion der Enolform durch Hydrierung führt zur β-Oxybuttersäure, die Reduktion durch Austritt von Sauerstoff führt zur Krotonsäure; und aus der Krotonsäure entsteht durch Anlagerung von Wasser die β-Oxybuttersäure.

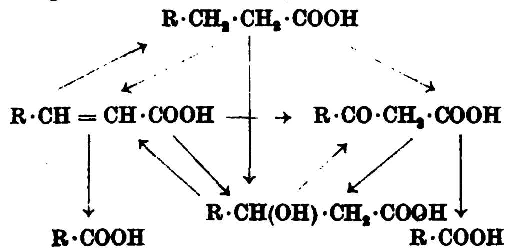
Bei Fällen von schwerem Diabetes haben wir im Harn bisher vergeblich nach ungesättigten Säuren gesucht, obgleich eine sehr empfindliche Methode, die Hydrierung mit Palladiumwasserstoff nach Pal, angewandt wurde. Bei der Labilität der Doppelbindung ist es aber sehr wohl möglich, daß trotz ihres intermediären Auftretens eine Ausscheidung nicht stattfindet. Es ist vielleicht bei der Schnelligkeit, mit der die Umlagerungen im Stoffwechsel erfolgen, sogar richtig zu sagen, daß die Zwischenprodukte der Hauptreaktionen am vergänglichsten und am schwersten zu finden sein werden.

---

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 95. 211. 1909.
[2]) Biochem. Zeitschr. 55. 450. 1913.
[3]) l. c.

Die einzige Doppelbindung, die im Harn bei Acidose bisher festgestellt wurde, ist die Doppelbindung der Enolform der Acetessigsäure.

Alle Möglichkeiten des Abbaus der Fettsäuren lassen sich in folgendem Schema (Friedmann) zusammenfassen, das nach den Untersuchungen von Knoop und Oeser[1]), nach denen ungesättigte Säuren in gesättigte übergehen, vervollständigt ist.



Die Enolform der Acetessigsäure ist ein Beweis dafür, daß die biologischen Oxydationen, wie Wieland gezeigt hat, durch Dehydrierung erfolgen.

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ CH(OH) \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \quad \xrightarrow[-H]{-H} \quad \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C(OH) \\ \| \\ CH \\ | \\ COOH \end{array} \quad \xrightarrow[\text{der beständigeren Ketoform}]{\text{Intramolekulare Umlagerung zu}} \quad \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ C = O \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Von den Fettsäuren mit verzweigter Kette sind nur diejenigen Acetonkörperbildner, die vier Kohlenstoffe in gerader Kette besitzen, also als Derivate der Buttersäure aufgefaßt werden können. Die Seitenkette wird intermediär durch H ersetzt. So wird z. B. aus Isovaleriansäure Buttersäure.

$$\begin{array}{c} CH_3\ CH_3 \\ \diagdown\ \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \qquad \begin{array}{c} CH_3\ H \\ \diagdown\ \diagup \\ CH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Aus Di- und Tricarbonsäuren entstehen keine Acetonkörper. Das ist von praktischer Wichtigkeit, weil die Alkalitherapie per os am besten mit citronensaurem Natrium gemacht wird. Die Citronensäure ist eine in β- und γ-Stellung dicarboxylierte β-Oxybuttersäure.

$$\begin{array}{l} C \begin{cases} H_2 \\ COOH \end{cases} \\ | \\ C \begin{cases} OH \\ COOH \end{cases} \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Citronensäure

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 89. 141. 1914.

Acetonkörper entstehen auch aus aminierten Fettsäuren, vor allem aus Leucin, Phenylalanin und Tyrosin, also auch aus Eiweißkörpern. Bei dem Leucin ist der Weg vermutlich folgender:

$$\underset{\alpha\text{-Aminosäure}}{(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH} \rightarrow \underset{\alpha\text{-Ketosäure}}{(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot C{=}O \cdot COOH} \rightarrow \underset{\text{Isovaleriansäure}}{(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot COOH} \rightarrow \underset{\text{Acetessigsäure.}}{CH_3 \cdot C{=}O \cdot CH_2 \cdot COOH}$$

Bildung von Acetonkörpern durch Synthese.

Damit haben wir die hauptsächlichsten Abbauwege kennen gelernt, auf denen Acetonkörper entstehen. Wir haben gesehen, daß bei dem Abbau der Fettsäuren in großer Menge Ketten von 2-C-Atomen gebildet werden (Essigsäure, Glykolsäure, Glyoxylsäure oder Acetaldehyd). Die einfachste Annahme, daß Essigsäure entstehe, muß uns veranlassen, nach dem Schicksal der Essigsäure im Stoffwechsel zu fragen. Es gibt eine große Zahl von Beobachtungen, aus denen die schwere Verbrennbarkeit der Essigsäure hervorgeht. Nach Zuführung der Essigsäure nehmen die flüchtigen Säuren im Harn zu. Es entsteht keine Oxalsäure und keine Ameisensäure; und nach Freise[1]) bildet Essigsäure in der durchbluteten Leber keine Kohlensäure. Wenn also wirklich so große Mengen Essigsäure intermediär auftreten, so kann nur eine Synthese erfolgen. Bei der Durchblutung glykogenarmer Lebern bildet sich aus zwei Molekülen Essigsäure ein Molekül Acetessigsäure (Loeb[2]), Friedmann[3])). Zu anderen Synthesen (Acetylierungsvorgängen) wird Essigsäure im Stoffwechsel gleichfalls verwendet, so zur Bildung der Furfuracylsäure, der Mercaptursäuren (S. 48) u. a. Auch aus der Existenz dieser Produkte ist zu folgern, daß Essigsäure im Körper entsteht. Eine andere Kette von 2-C-Atomen, die im Stoffwechsel auftritt und durch eine besondere Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet ist, ist der Acetaldehyd, der, wie Friedmann[4]) festgestellt hat, bei der Leberdurchblutung ebenfalls Acetessigsäure bildet. Diese Synthese führt zuerst zu Aldol (Aldolkondensation) nach folgender Formel:

$$CH_3 \cdot CHO + CH_3 \cdot CHO \longrightarrow \underset{\text{Aldol}}{CH_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot CHO}$$

[1]) Biochem. Zeitschr. 54. 474. 1914.
[2]) Ebenda 47. 118. 1912.
[3]) Ebenda 55. 436. 1913. Embden u. Loeb, Zeitschr. f. physiol. Chem. 88. 246. 1913.
[4]) Hofmeisters Beitr. 11. 202. 1908.

Aus dem Aldol wird leicht durch Oxydation die β-Oxybuttersäure.

Da Aldehyde aus Zucker, aus Aminosäuren über Brenztrauben- oder Milchsäure und vielleicht beim Abbau der Fettsäuren (Essigsäure ist dem Glykolaldehyd isomer) entstehen können, da Zucker aus Eiweiß und vielleicht aus Fett, Fett sicher aus Zucker entsteht, so sind wir hier auf einem Zentralpunkt des intermediären Stoffwechsels angekommen. Zum Aldehyd führen die Spaltungen und vom Aldehyd gehen neue Synthesen aus. Und da sich Acetonkörper, wie die Versuche von Friedmann und Loeb zeigen, auch durch Synthese bilden, so kommen wir auf die Frage, ob die Bildung von Acetonkörpern bei der Acidose (zu einem Teil), eine falsche Synthese, wie Minkowski zuerst gefragt hat, eine Zwischenstufe zwischen dem Fett und dem Zucker oder eine verunglückte Zuckerbildung (Spiro) sei.

Antiketogene Stoffe.

Die Bedingung für das Auftreten der Acetonkörper ist die Kohlehydratkarenz. Kohlehydrate wirken also der Bildung der Acetonkörper entgegen; sie wirken antiketogen. Das gleiche tut sicher der Alkohol und vielleicht auch niedere Fettsäuren, einige Aminosäuren, Milchsäure, Citronensäure u. a. Wie wirken diese Stoffe? Das von G. Rosenfeld erfundene Wort, daß die Fette vollständig nur im Feuer der Kohlehydrate verbrennen, hat manchem lange als Erklärung gegolten. Die antiketogene Wirkung der Kohlehydrate zerfällt in zwei Teile. Zunächst kommt es zum Auftreten von Acetonkörpern bei Kohlehydratkarenz dadurch, daß die Fettzersetzung so weit steigt, daß die Umsetzungen nicht zu Ende gehen und verbrennbares Material ausgeschieden wird, so wie beim Zuckerstich oder nach Adrenalininjektion zu viel Glykogen mobilisiert wird und Zucker, der an sich verbrennbar ist, wegen Überhäufung des Blutes durch die Niere geht. Da die Kohlehydratkarenz und der Hunger die einzigen Zustände sind, bei denen die Fettzersetzung steigt, während bei gemischter Kost auch durch eine noch so große Fettzufuhr keine Mehrzersetzung von Fett, sondern eine Fetteinlagerung in die Depots eintritt, so wird klar, daß bei gemischter Kost eine Steigerung der Fettzufuhr keine Acidose machen kann. Kohlehydratzufuhr und in gewissen Grenzen auch Darreichung von Alkohol beschränken den Fettumsatz und beim Hungernden oder beim Diabetiker damit die Acidose. Diese erste antiketogene Wirkung der Kohlehydrate betrifft also die Acetonkörperbildung durch Abbau.

E. Friedmann[1]) hat die sehr wichtige Beobachtung gemacht, daß nur in glykogenarmen Lebern aus Essigsäure Acetessigsäure gebildet wird. Weiterhin hat Isaac[2]) sehr interessante Versuche angestellt, in denen er die Leber mit dextrose- und lävulosehaltigem Blut durchströmte und die Bildung von Zucker, Milchsäure und Acetessigsäure untersuchte. Er fand, daß bei starker Milchsäurebildung (also bei hohem Zuckerabbau) die Acetessigsäurebildung gering war und umge-

[1]) Biochem. Zeitschr. 55. 436. 1913.
[2]) Kongr. f. inn. Med. 1914.

kehrt. Der Versuch von Friedmann (und vielleicht auch der von Isaac) führt zu der Deutung, daß in einer glykogenreichen Leber aus dem Zucker etwas entsteht, was mit Essigsäure eine Synthese eingeht. Der neue Körper ist kein Acetonbildner, er kann ein Zwischenprodukt zu einem Zucker oder zu einer Fettsäure sein. Dieser Deutungsversuch, der eine zweite Wirkung der Kohlehydrate auf die Entstehung der Acetonkörper durch Synthese annimmt, ist eine Hypothese. Aber eine Hypothese ist besser wie eine Phrase (vgl. auch die Theorie von Ringer, S. 141 u. 142).

Die Lipämie.

Die Steigerung der Fettzersetzung bei Hunger, Kachexie, Anämie, Narkose, Alkohol- und Phosphorvergiftung bei der diabetischen Acidose und führt zu einer Mobilisierung des Fettes in den Lagerstätten. Das Fett kommt in das Blut und bedingt die Lipämie.

Eine Lipämie tritt bei der Verdauung auf. Nach reichlicher Fettnahrung kann das Plasma ein milchiges Aussehen annehmen. Auch bei einer geringeren Fettaufnahme enthält das Blut ultramikroskopisch sichtbaren Fettstaub (Hämokonien). Ebensowenig wie einem Organ kann man aber auch dem Blute den Fettgehalt immer mit bloßem Auge oder durch mikroskopische oder ultramikroskopische Betrachtung ansehen. Das Fett kann im Blut in einer maskierten Form enthalten sein, in der es nicht sichtbar, mit Äther nicht ausschüttelbar ist, nicht aufrahmt und auch mit Osmiumtetroxyd keine Reaktion gibt. Nach Mansfeld[1]) liegt der Maskierung eine Bindung des Fettes an Eiweiß zugrunde. Da die Reaktion mit Osmiumtetroxyd sehr wahrscheinlich durch die Ölsäure und die Doppelbindungen überhaupt zustande kommt, so meint J. Müller[2]), daß die Doppelbindung in dem maskierten Fett nicht mehr existiert, weil an dieser Stelle eine Bindung an das Eiweiß erfolgt ist (vgl. aber Ascites chylosus in Kapitel Exsudate, Transsudate). In schwersten Fällen von diabetischer Acidose kann der Fettgehalt des Blutes auf 20% und darüber steigen. Die Fraktionierung des Ätherextraktes lipämischen Blutes hat manchen Autoren ergeben, daß auch eine erhebliche Vermehrung der Lipoide und des Cholesterins vorliegt. Da in krankhaften Zuständen der Art sicherlich auch Zellen zugrunde gehen, deren Lecithine und Cholesterine in den Kreislauf gelangen, so ist der Befund nicht überraschend. Aber die „Lipoidämie" oder die „Cholesterinämie" in den Vordergrund zu stellen, wie es manche Autoren tun, ist nicht gerechtfertigt.

Selbst in den Fällen, in denen die Lipämie nicht einer gesteigerten Fettmobilisierung, sondern dem Zelluntergang ihren Ursprung verdankt, wie bei der chronischen Nephrose, also Lipoide und Cholesterine der Zellen in großer Menge in das Blut gehen, ist das Neutralfett überwiegend; so beträgt in dem Falle von J. Müller der Gesamtätherextrakt 3,56%, das Neutralfett 2,15%, das Cholesterin 0,836%, das „Lecithin" 0,688%.

---

[1]) Biochem. Zeitschr. 55. 436. 1913.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 86. 469. 1913.

Zur Erklärung der Lipämie reicht die Tatsache der Fettmobilisierung nicht aus, da man annehmen müßte, daß das Fett, das zu dynamischen Zwecken gebraucht wird, mit derselben Geschwindigkeit, mit der es in das Blut hineingeht, weiterverarbeitet wird. Magnus-Levy und F. Meyer [1]) glauben noch ein zweites Moment annehmen zu müssen, das entweder in den Kapillaren liegt, die das Fett nicht aus dem Kreislauf hinauslassen, oder in einer Verzögerung der chemischen und physikalischen Umwandlungen, die den Abbau des Fettes ausmachen. Auch hier wird eine Deutung, die nicht das Zusammentreffen zweier, voneinander ganz unabhängigen Ursachen annimmt, das Kausalitätsbedürfnis am leichtesten befriedigen. Eine einheitliche Theorie ergibt sich für alle die Fälle von Lipämie, die mit einer Acidose einhergehen, aus dem Prinzip des chemischen Gleichgewichts und der Endzustände im Stoffwechsel, indem die in hoher Konzentration anwesenden Abbauprodukte der Fettsäuren die Kette der Reaktionen, durch die die Zerlegung der Fette bewirkt wird, hemmen.

Das Coma diabeticum.

Im Verlaufe des schweren, mit Acidose einhergehenden Diabetes tritt nach einer Periode der Müdigkeit oder auch nach einem Zustand großer Aufregung eine Benommenheit und völlige Bewußtlosigkeit ein. Die Atmung wird sehr tief und leicht beschleunigt (große Atmung), der Puls rasch und weich, und es bildet sich eine sehr charakteristische Abnahme des intraokularen Druckes aus (Krause, Heine), die nach Hertel [2]) die Folge einer erhöhten molaren Konzentration des Blutes ist. Bekanntlich wird durch große Alkaligaben bei beginnendem Koma häufiger, und bei vollentwickeltem Koma selten der tödliche Ausgang abgewendet oder aufgeschoben. Nach Zuführung großer Mengen Alkali kommt es zu einer erheblichen Steigerung der Säureausscheidung. Das macht wahrscheinlich, und Untersuchungen der Organe von an Coma diabeticum Gestorbenen haben bewiesen, daß große Mengen von Säuren im Körper zurückbehalten werden.

Die Alkaliwirkung hat zu der Auffassung geführt, daß das Koma eine Säurevergiftung sei, bei der eine differente Wirkung des Anions nicht beteiligt ist, bei der der Alkaliverlust des Körpers das todbringende Agens sei. Fälle, in denen die Alkalitherapie nicht wirksam war, hat man so gedeutet, daß zu wenig Alkali zugeführt wurde. Blum [3]) erklärt, daß kein Fall von Koma letal endet, bei dem es gelingt, den Harn zu alkalisieren. v. Noorden [4]) aber teilt mit, daß ihm mehrere Fälle bekannt seien, in denen 20 Monate hindurch soviel Alkali gegeben wurde, daß der Harn dauernd alkalisch reagierte und das Koma dennoch eintrat.

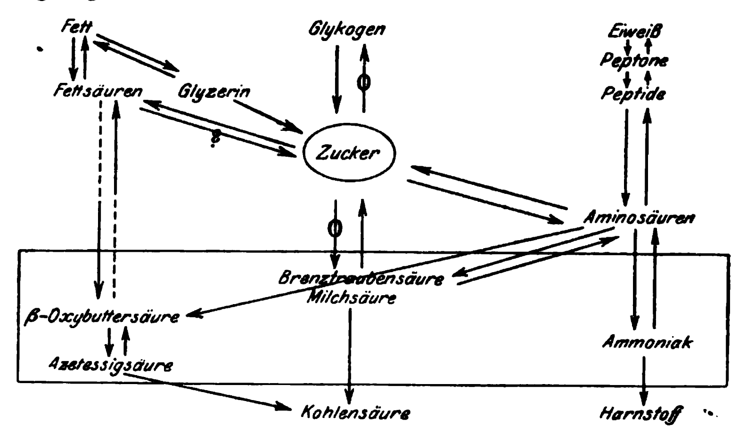
v. Noorden hat dem β-Oxybutyrat eine toxische Wirkung zugeschrieben und Ehrmann [5]) hat vor kurzer Zeit Versuche mitgeteilt,

[1]) Handb. d. Biochem. 4. I. 459. 1909.
[2]) Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1191.
[3]) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 11. 442. 1913.
[4]) Die Zuckerkrankheit. 5. Aufl. Berlin 1910.
[5]) Berl. klin. Wochenschr. 1913. S. 11, 65; Zeitschr. f. klin. Med. 72. 1911.

aus denen hervorgeht, daß buttersaure Salze beim Kaninchen ein dem Coma diabeticum ganz ähnliches Krankheitsbild machen. Daß fettsaure Salze giftig wirken, ist bekannt [1]).

Trotzdem ist eine ursächliche Wirkung der Anionen der Acidose für das Zustandekommen des Coma diabeticum bisher nicht als bewiesen zu betrachten. Denn Diabetiker können lange Zeit bei beträchtlicher Acetonkörperbildung und -ausscheidung leben, ohne Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Bekannt ist auch, daß die plötzliche Entstehung einer Acidose, z. B. bei einer schroffen Kohlehydratentziehung, leicht zu einem Koma führt. Es handelt sich also um sehr verwickelte Verhältnisse.

Es ist durchaus möglich, daß bei einer Acidose giftige Stoffe entstehen, die das Koma hervorrufen. Diese Stoffe brauchen durchaus keine Säuren zu sein. So könnten Peptone oder Amine, deren differente Wirkungen gut bekannt sind, aus dem Eiweiß entstehen. Da, wie wir



bereits öfter gesehen haben, die chemischen Prozesse im Körper Gleichgewichtsreaktionen sind, deren Ablauf durch die Ausscheidung der Endprodukte befördert wird, so ist es durchaus möglich, daß es bei der Anhäufung von Acetonkörpern zu Hemmungen des normalen Abbaus, auch der Aminosäuren, kommt, und daß giftige Körper bestehen bleiben oder Nebenreaktionen eingeschlagen werden, die zu Giften führen. So ist die leicht feststellbare Erhöhung der Aminosäurenausscheidung in der diabetischen Acidose die Folge einer Hemmung der Desaminierung durch die Höhe des bleibenden Ammoniaks und für manche Aminosäuren auch die Folge der Gegenwart der Acetonkörper. Die Höhe der Aminosäurenkonzentration könnte die Polypeptidspaltung hemmen, und die Schwierigkeit der Desaminierung vielleicht eine Nebenreaktion, eine Aminbildung, begünstigen. Diese hypothetische Vorstellung, die im Befund der hohen Ausscheidung von „Kolloidstickstoff" im Diabetes [2]) eine Stütze hat, bringt das Auftreten eines Komagiftes mit der Acidose in einen chemischen Zusammenhang.

---

[1]) László Karczag, Zeitschr. f. Biol. 53. 93. 1909.
[2]) Pribram u. Loewy, Zeitschr. f. klin. Med. 77. 384. 1913.

Nebenstehendes Schema veranschaulicht die intermediären Vorgänge bei der Acidose, ihre gegenseitige chemische Beeinflussung und die physikalisch-chemischen Beziehungen.

Das Zeichen O auf dem Pfeil bedeutet, daß diese Reaktion im Diabetes nicht oder nicht in normaler Stärke erfolgt. Das schwarz umrandete Gebiet kennzeichnet den Bereich der physikalisch-chemischen Beeinflussung.

Messung der Acidose.

Der Kliniker hat an der Messung der Acidose ein sehr großes Interesse. Zwei Methoden, die der Bestimmung der CO_2-Spannung in der Alveolarluft und die Messung der H^+-Ionenkonzentration im entgasten Blute, haben wir bereits kennen gelernt. Auch von der Größe der Ammoniakausscheidung, die durch die Alkalitherapie stets geändert wird, war die Rede. Die quantitative Bestimmung der Acetonkörper bedeutet keine Messung der Acidose selbst, sondern nur der Größe der Ausscheidung. Daß, besonders vor und im Koma, erhebliche Retentionen vorkommen, ist bereits gesagt. Die Methoden, vor allem die der Bestimmung der β-Oxybuttersäure, sind zu umständlich und nur in einem Laboratorium ausführbar. Eine einfache Schätzung der Größe der Acidose liefert das von Blum [1]) empfohlene Verfahren der Prüfung der Harnreaktion während der Alkalidarreichung. Beim Gesunden genügen 5—10 g Natrium bicarbonicum den Harn alkalisch zu machen. Je größere Mengen beim Diabetiker notwendig sind, um so größer ist die Acidose, vorausgesetzt, daß das Natriumion zur Ausscheidung kommt und nicht, wie das bisweilen vorkommt, unter Zurückhaltung von Wasser und sogar unter Ödembildung in den Geweben bleibt. Bei täglicher Kontrolle des Körpergewichts und der Harnmenge kann diese Schwierigkeit leicht überwunden werden.

Dreizehntes Kapitel.

Blutgerinnung. Hämolyse. Eisenstoffwechsel. Chemie der Anämien.

Die Blutgerinnung.

Die Gerinnung des Blutplasmas und der Lymphe ist in doppelter Hinsicht klinisch bedeutungsvoll. Einmal gibt es eine große Zahl wichtiger pathologischer Veränderungen, in denen eine Gerinnung der Körperflüssigkeiten erfolgt, so vor allem die Gefäßthrombose, die fibrinösen (kruppösen) Entzündungen (Pneumonie, Diphtherie, plastische Entzündungen an der Iris, an serösen Häuten). Im Gegensatz zu diesen Zuständen, in denen abnorme Verfestigungen aus dem flüssigen Medium zustandekommen, ist eine zweite Gruppe von Affektionen dadurch

[1]) l. c.

gekennzeichnet, daß die normale Blutgerinnung nicht oder mit starker Verzögerung eintritt, so daß auch kleinste Verletzungen zu lebensgefährlichen Blutungen führen können.

Der Hämophilie, die als kongenitale, familiäre Veränderung bestehen oder bei Erkrankungen des Blutes (Anaemia Biermer), bei langdauernden oder schweren, akuten Leberkrankheiten, bei Infektionskrankheiten (Purpura variolosa) und bei der Blutfleckenkrankheit auftreten kann, ist außer der schweren Gerinnbarkeit des Blutes eine Schädigung der Gefäßwände (Durchlässigkeit und leichte Zerreißbarkeit) eigentümlich, und es wird notwendig sein zu untersuchen, ob und wie diese beiden Vorgänge miteinander zusammenhängen.

Die Physiologie der Blutgerinnung ist ein höchst unerfreuliches Kapitel. Die ungeheure Zahl von Arbeiten, die immer wieder veränderte und veränderungsbedürftige, oft sehr anfechtbare Methodik erschwert die Übersicht. Von einer Chemie der Blutgerinnung zu sprechen, erscheint fast vermessen, da auch nicht eine der wirksamen Substanzen chemisch definiert ist. Für jede Erscheinung bei dem Eintritt oder dem Ausbleiben der Gerinnung werden gewohnheitsgemäß hypothetische Substanzen verantwortlich gemacht, die von verschiedenen Autoren verschieden benannt, zu einer Nomenklatur geführt haben, die nicht weniger verwickelt ist, wie die der Immunitätslehre, ohne sie an heuristischem Werte auch nur entfernt zu erreichen.

Der Körper, dessen Lösungszustand bei der Gerinnung verändert wird, ist das Fibrinogen, ein globulinartiges Eiweiß, das aus seiner Lösung bei niedriger Temperatur ausfällt und durch Halbsättigung mit Kochsalz ausgesalzen werden kann. Bei der fraktionierten Fällung mit Ammoniumsulfat fällt es noch vor dem Globulin. Diese Eigenschaft hat man zu einer quantitativen Bestimmung benutzt. Sicher ist, daß unter krankhaften Verhältnissen starke Schwankungen im Fibrinogengehalt des Blutes vorkommen. Klinisch verwertbare Resultate haben diese Untersuchungen nicht ergeben. Bei einer Reihe von Infektionskrankheiten findet man eine Vermehrung des Fibrinogens (Hyperinose), bei andern nicht. Eine Beziehung zur Leukozytose hat sich nicht feststellen lassen. Das Fibrinogen entsteht nicht, wie man früher anzunehmen geneigt war, aus weißen Blutkörperchen. So ist bei der Leukämie die Menge des Faserstoffes nicht vermehrt.

Die wichtigste Stätte der Fibrinogenbildung ist die Leber. Wird einem entblutetem Frosch defibriniertes Blut injiziert, so ist bereits nach wenigen Stunden neugebildetes Fibrinogen nachweisbar. Wird aber der Versuch nach vorangegangener Leberexstirpation vorgenommen, so bleibt die Fibrinogenbildung aus (Nolf[1]). Diese Funktion der Leber ist von allgemeinerem Interesse; sie erklärt uns die Bedeutung dieses Organs für die Bildung der Eiweißkörper oder ihre Umprägung. Die Verlangsamung der Blutgerinnung bei Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie, Cholämie und nach Anlegung der Eckschen Fistel

[1]) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 10. 275. 1913. P. Morawitz, Handb. d. Biochem. 2. II. 40. 1909; Ergebn. d. Physiol. 4. 307. 1906; Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 5. I. 222. 1911.

können wenigstens zum Teil mit einer Störung der Fibrinogenbildung in der Leber zusammenhängen.

Nach der am meisten verbreiteten Anschauung ist die Gerinnung des Fibrinogens ein fermentativer Vorgang. Das Fibrinferment ist nicht fertig im Plasma enthalten, sondern in einer Vorstufe (Thrombogen, Plasmozym), die wahrscheinlich auch in der Leber gebildet wird. Die Aktivierung dieses Proferments soll erfolgen durch die Thrombokinase (Cytozym), die aus Leukozyten, Blutplättchen und Gewebs- besonders Endothelzellen entsteht. Die Verbindung von Thrombogen und Thrombokinase zu dem fertigen Fibrinferment (Thrombin) erfolgt bei Gegenwart von Kalksalzen. Der Vorgang läßt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:

Thrombogen + Thrombokinase + Calciumsalze → Thrombin
Thrombin + Fibrinogen → Fibrin.

Die Thrombokinase ist nach Nolf [1]) nicht in allen Zellen enthalten. Sie fehlt in den roten Blutkörperchen, dem Ovulum, dem Sperma. Der Thrombokinasegehalt der Organe rührt vermutlich von den Gefäßendothelien her. Das Proferment ist thermolabil und durch Alkohol fällbar. E. Freund [2]) hat ein Fibrinferment hergestellt, indem er Lecithin mit alkoholischer Kalilauge verseifte, mit Kalk die Fettsäuren und die Glycerinphosphorsäure fällte und den Niederschlag mit Wasser extrahierte. Er erhielt eine Lösung, die Fibrinogen zur Gerinnung brachte und durch Aufkochen unwirksam wurde. E. Zak [3]) hält die Thrombokinase für eine Substanz, die zu den Lipoiden Beziehungen hat.

Neben diesen Stoffen, die für die Blutgerinnung von Bedeutung sind, kennt man schon seit Alexander Schmidt [4]) hitzebeständige und alkohollösliche Stoffe, die zymoplastischen (thromboplastischen) Substanzen, die sich aus Organen extrahieren lassen und die Gerinnung befördern. Diese Substanzen haben in dem chemisch-enzymatischen Schema der Blutgerinnung keinen Raum, das überhaupt zu eng ist, alle Erscheinungen zu umfassen.

So erinnert Nolf [1]) daran, daß das Plasma spontan gerinnbar ist ohne die Mitwirkung von Stoffen aus Leukozyten, Blutplättchen und Organen. Bei 0° gewonnenes zellfreies Plasma gerinnt spontan bei gewöhnlicher Temperatur; Plasma, das unter Paraffinschutz aufgefangen ist, bei Berührung mit Glas oder Metall. Das Plasma von Hunden, das durch Vorbehandlung der Tiere mit Pepton (sogenanntes Propeptonplasma) ungerinnbar geworden ist, gerinnt, wenn es mit einer 1—2‰igen Lösung von $CaCl_2$ auf das zwei- bis dreifache verdünnt wird. Nolf sagt: „Das Lösungsgleichgewicht der Körper, die das Fibrin bilden, ist in den verschiedenen Plasmata mehr oder weniger gesichert. Die Plasmata sind mehr oder weniger stabil.“ Aus physikalisch-chemischen Erwägungen allgemeiner Art läßt sich von vornherein sagen, daß Blut, Plasma und Fibrinogenlösungen, wie kolloidale Lösungen überhaupt,

---

1) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 10. 275. 1912.
2) Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 18. 23.
3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 70. 27. 1912.
4) Die Blutlehre 1892. Weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

metastabil, unbeständig sind und dem stabilen Zustand, d. i. der Ausfällung, zustreben. Wie bei allen Kolloiden ist für das Andauern des metastabilen Zustandes die Oberfläche (Grenzfläche) von entscheidender Bedeutung.

Nolf veranschaulicht das durch folgenden Versuch: Es wird in wäßriger Lösung ein Niederschlag von Calciumoxalat erzeugt und Plasma eines peptonisierten Hundes hinzugefügt. Es erfolgt keine Gerinnung. In einem Parallelversuch wird der Niederschlag des oxalsauren Kalkes in gleicher Menge und Konzentration in dem Plasma selbst erzeugt. Dann fällt der oxalsaure Kalk nicht wie in der wäßrigen Lösung aus, sondern es entsteht zunächst nur eine Opalescenz, da das Plasma als Schutzkolloid den oxalsauren Kalk in feinster Verteilung suspendiert hält. Bald aber tritt die Fibrinbildung ein, weil in diesem Versuch der oxalsaure Kalk eine unendlich größere Oberfläche bietet.

Ebenso gerinnt das Plasma, wie Lösungen von Eiweiß und andern Kolloiden, beim Schütteln zuerst im Schaum, d. h. an der Phasengrenzfläche.

In diesen Versuchen sind es also nur physikalische Einflüsse, durch die der Übergang des Fibrinogens aus dem Zustand der Lösung in den der Fällung übergeht. Das Plasma muß folglich alle Körper, die das Fibrin bilden, selbst enthalten. An den drei Körpern, Fibrinogen, Thrombogen und Thrombokinase, die wir bereits kennen gelernt haben, hält auch Nolf fest. Diese drei Körper kann man bei Kaltblütern (Fisch) voneinander trennen. Nolf hat Fibrinogenlösungen, Fibrinogen + Thrombogen (Serum) und Plasma auf ihre Gerinnbarkeit untersucht. Folgende Tabelle macht die Resultate übersichtlich:

	Es erfolgt Gerinnung				
	spontan	durch Organextrakte	durch fein verteilte Pulver	durch Leukozyten, Blutplättchen	durch Verdünnung
in Fibrinogenlösung	0	0	0	0 bis schwach	0
in Fibrinogenlösung + Serum (Thrombogen)	0	+	0	+	0
in Plasma	+	+	+	+	+

Zweifellos verhalten sich also diese drei gerinnbaren Flüssigkeiten gegen die gerinnungsfördernden Stoffe verschieden. Daß aber die drei Stoffe (Fibrinogen, Thrombogen und Thrombokinase) in den Niederschlag eintreten, ist nicht streng bewiesen. Trotz der Anwesenheit dieser drei Stoffe im Plasma kann die Gerinnung ausbleiben. Wooldridge[1]) hat gefunden, daß Plasma peptonisierter Hunde leicht nach Zusatz von Organextrakten, nicht aber nach Zusatz von Thrombin enthaltendem Serum gerinnt. Wenn das fertige Fibrinferment nicht wirksam ist, so kann man nicht sagen, daß Organextrakte die Gerinnung

[1]) Chemistry of the blood. 1893.

befördern, weil sie zur Bildung von Thrombin beitragen. Nach der Gerinnung des Blutes von Scyllium catulus (Fisch) findet man überhaupt kein Thrombin.

Nach Wooldridge ist das Thrombin ein Produkt der Gerinnung, so daß Fibrin und Thrombin durch die gleiche Reaktion entstehen (Nolf).

Thrombokinase + Thrombogen + Fibrinogen = Fibrin + Thrombin.

Die Reaktion verläuft nicht in allen Fällen vollständig. Bei einem Überschuß von Thrombogen und Thrombokinase entsteht freies Thrombin.

Wenn die Reaktion nicht spontan eintritt, so handelt es sich um ein metastabiles System, das durch geeignete Oberflächen unterbrochen werden kann. Solche Oberflächen stellen die thromboplastischen Substanzen dar. Sie treten nicht in den Niederschlag ein, sondern geben nur die Gelegenheit zur Gerinnung. Ihre Wirkung erreicht bei einem Optimum der Konzentration ein Maximum. Ein solches Verhalten ist bekannt bei der Ausflockung von Kolloiden durcheinander. Ein Überschuß wirkt als Schutzkolloid. Zweifellos ist auch die Reaktion von Fibrinogen und Thrombin ein Prozeß der Fällung kolloidaler Körper. Auch die Bildung des Thrombins muß als ein kolloidchemisches Problem aufgefaßt werden. Da der Lösungszustand kolloidaler Stoffe durch Ionen beeinflußt wird, so ist die Wirkung der Calciumionen auf die Thrombinbildung vielleicht so zu deuten, daß aus Bestandteilen des Serums (Thrombogen) und aus gewissen in Organen enthaltenen Körpern (Thrombokinase) durch die Calciumionen ein neuer Kolloidzustand entsteht, der die Eigenschaft hat, mit Fibrinogen auszufallen, wenn günstige äußere Bedingungen (geeignete Grenzflächen) vorhanden sind. Man könnte also den Gerinnungsvorgang in vier Stufen von Reaktionen zwischen kolloidalen Körpern zerlegen:

1. Entstehung eines neuen Kolloidzustandes (Thrombin) durch Calciumionen.
2. Entstehung eines Sols Fibrinogen-Thrombin.
3. Schaffung aktiver Oberflächen (thromboplastische Substanz).
4. Verfestigung des Fibrinogen-Thrombins an den aktiven Oberflächen.

Bei einer solchen Analyse ist für den Begriff eines Fermentes kein Raum. Es ist auch nicht statthaft, einen Vorgang allein darum für einen fermentativen anzusprechen, weil ein wirksamer Stoff temperaturempfindlich ist. Auch der Lösungszustand von Kolloiden, insbesondere von Eiweißkörpern, wird durch Temperaturgrade, die für Fermente schädlich sind, beeinflußt, und ebenso werden Körper von so hohem Molekulargewicht, wie Eiweiß, chemisch durch Temperaturen dieser Höhe verändert. Die Temperaturempfindlichkeit der Thrombokinase widerspricht also der Auffassung der Gerinnung als einer Fällungsreaktion im heterogenen System nicht.

Vielleicht sind aber die beiden Auffassungen viel näher miteinander verwandt, als es scheint. Der Begriff des Ferments ist ja durchaus nicht bestimmt. Wenn man das Wesentliche der Fermentwirkung in einer Reaktionsbeschleunigung sieht, so müssen wir in Erwägung ziehen,

daß sehr viele Reaktionen durch eine große Oberflächenentwicklung scheinbar ausgelöst, in Wirklichkeit aber nur stark beschleunigt werden. Diese Eigenschaft hat dazu geführt, Stoffe (Metalle) in feinster Verteilung als anorganische Fermente zu bezeichnen (Bredig). Es ist sehr wohl möglich, daß auch bei andern Reaktionen fermentativer Art die Entwicklung und physikalische Beschaffenheit der Oberfläche ein Wesentliches ist. Und da sich eine Kolloidlösung durch eine große Oberflächenentwicklung kennzeichnet, so ist vielleicht die Kluft zwischen Fermenttheorie und Kolloidtheorie der Gerinnung nur eine scheinbare.

Ganz sicher ist aber die thromboplastische Wirkung eine Funktion der Oberfläche. So bildet jedes Plasma am Glase eine Fibrinhaut. In diesem mit Fibrin ausgekleidetem Gefäß bleibt das Plasma des Fisches und des peptonisierten Hundes flüssig, während das Plasma des normalen Säugers gerinnt. Für alle Plasmata ist also das Glas, für das Plasma des normalen Säugers auch das Fibrin eine thromboplastische Substanz, eine aktive Oberfläche.

Das Plasma des peptonisierten Hundes ist nicht nur selbst stabil; es ist auch imstande, in anderem Plasma die Gerinnung zu verhindern. Es enthält eine die Gerinnung hemmende Substanz, ein Antithrombosin. Diese Substanz stammt aus der Leber und wird hauptsächlich in das Lymphsystem abgegeben. Die Leberlymphe ist daher gegen Gerinnung viel stabiler als das Blut. Das Antithrombosin ist leicht aus der Leber zu extrahieren. Es ist adialysabel. Nolf meint, daß die Organe bei ihrer Tätigkeit thromboplastische Substanzen an das Blut abgeben und so seine Stabilität vermindern, und daß die Leber durch die Antithrombosinsekretion regulatorisch wirkt.

Wichtig ist, daß das Antithrombosin bei der Gerinnung verbraucht wird. Nolf ist der Ansicht, daß Hirudin und Antithrombosin als Schutzkolloide wirken. Man muß wohl annehmen, daß das Antithrombosin bei der Entmischung adsorbiert wird.

Da also bei der Gerinnung Thrombin, ein die Gerinnung beförderndes Agens, entsteht und Antithrombosin, der Hemmungskörper, an Menge abnimmt, so muß die Gerinnung mit zunehmender Geschwindigkeit erfolgen. Ohne einen solchen, durch sich selbst beschleunigten, fast explosionsartigen Ablauf wäre der Verschluß eines durchschnittenen größeren Gefäßes durch einen Thrombus schwer vorstellbar.

Aus einem Versuch von Wooldridge ergibt sich die Möglichkeit, den Modus der Wirkung des Antithrombosins zu verstehen. Wooldridge hat zwei Propeptonplasmata bereitet, ein starkes, viel Antithrombosin enthaltendes, das durch Lymphozyten nicht gerann, und ein schwaches, das durch Lymphozyten zum Gerinnen gebracht wurde. Lymphozyten, die mit dem ersten Plasma in Berührung gewesen waren, waren auch für das zweite inaktiv. Nolf meint, daß ihre Oberfläche durch Adsorption des Antithrombosins neutral geworden sei.

Verfolgt man die Gerinnung des Blutes unter dem Mikroskop, so sieht man die Leukozyten und Blutplättchen agglutinieren, Knospen austreiben und schließlich zerplatzen. Diese Vorgänge hat man als die Vorläufer der Gerinnung betrachtet. Man meinte, daß durch diese Zerstörung der Zellen (Thrombozyten) die Thrombokinase frei wird..

Alle Substanzen, die die Gerinnung verhindern, konservieren Leukozyten und Blutplättchen. Da diese Stoffe aber die Gerinnung des zellfreien Plasmas ebenso hemmen wie die des Gesamtblutes, so kann die Ursache der Gerinnungsstörung nicht in der Konservierung der Thrombozyten liegen.

Nolf meint daher mit Recht, daß der Prozeß gerade umgekehrt sei. Die Gerinnung ist die Ursache des Unterganges der Zellen dadurch, daß sich an ihrer Oberfläche ein Fibrinniederschlag bildet, der die für den Stoffaustausch wichtigen Beziehungen zum umgebenden Medium stört und infolge der Veränderung der Oberflächenspannung zu schweren Veränderungen und zur Auflösung der Zellen führt, bei der Thrombokinase und thromboplastische Substanzen frei werden.

Alle Kolloide sind oberflächenaktiv, sie haben die Neigung, sich an der Oberfläche, an der die größte Oberflächenspannung herrscht, anzureichern und dann infolge der höheren Konzentration zu verfestigen. Wenn das Blut unter normalen Verhältnissen flüssig bleibt, so muß man folgern, daß die Oberflächenspannung aller Zellen, mit denen das Plasma in Berührung kommt, auf Gleichheit sehr fein abgestimmt ist, und es ist sehr wohl möglich, daß, wie in dem Versuch von Wooldridge, das Antithrombosin an diesem Spannungsausgleich beteiligt ist. Abnorme Veränderungen der Oberfläche oder auch eine abnorme Zusammensetzung des Plasmas führen zu Gerinnungen, die bei entzündlichen Prozessen zuerst zirkumzellulär erfolgt, durch die Auflösung der Leukozyten und Blutplättchen, die Thrombinbildung und den Antithrombosinverbrauch aus sich selbst fortschreitet.

Für die Gefäßthrombose ist das wichtigste Moment die Schädigung des Endothels, durch die eine thromboplastische aktive Oberfläche entsteht, an der sich eine Fibrinschicht ebenso ablagert wie an einer Glaswand. Auch die Fibrinhaut wirkt thromboplastisch, so daß eine Schicht sich auf die andere aufsetzt. Ebenso verhält sich eine Wundfläche. Das Fibrinnetz ist an den zerrissenen Gefäßen von besonderer Widerstandsfähigkeit, da die Endothelzellen Thrombokinase abgeben.

Die Fibringerinnung ist ein irreversibler Vorgang. Es ist nicht möglich, durch chemische oder physikalische Eingriffe aus dem Fibrin gelöstes Fibrinogen wiederzugewinnen. Wie alle Eiweißkörper ist aber das Fibrin löslich beim Abbau, der durch Fermente, Säuren und Laugen erfolgen kann. Im Organismus geschieht die Lösung durch ein Ferment, das die Leukozyten abgeben. Es findet sich neben Stoffen, die die Reaktion hemmen, aber beim Verdünnen unwirksam werden, in jedem Serum.

Die Neigung zur Blutgerinnung ist in verschiedenen Teilen desselben Organismus auffallend verschieden. Bekannt ist die Ungerinnbarkeit des Menstrualblutes, die Schwergerinnbarkeit des Hämoptysenblutes, während das Corpus luteum die Gerinnung sehr stark beschleunigt (Kintsi[1])).

Die individuellen Unterschiede der Gerinnbarkeit des Blutes sind jedem bekannt. Auch unter pathologischen Verhältnissen bestehen

[1]) Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 36. 399. 1912.

große Verschiedenheiten. Daß es bei der Schwierigkeit des Problems bisher nicht gelungen ist, klinisch brauchbare Ergebnisse zu erzielen, erscheint verständlich.

Bei der kongenitalen familiären Hämophilie ist der Fibrinogen- und Kalkgehalt des Blutes normal (Sahli [1])). An den morphologischen Elementen des Blutes, insbesondere auch an den Blutplättchen, findet sich nichts Abnormes. Sahli hat in einem Fall beobachtet, daß das Blut extravaskulär, d. h. im Glase, gerann, während die Blutung fortdauerte. Dieser Fall demonstriert mit besonderer Deutlichkeit, daß die Gerinnungszeiten, die man mit einer der üblichen Versuchsanordnungen mißt, nicht ohne weiteres auf die Vorgänge im Körper übertragen werden dürfen, daß die Oberfläche, an der man in vitro die Gerinnung herbeiführt, von ganz anderer thromboplastischer Wirkung ist als die Wundfläche. Das Serum von Hämophilen enthält kein Thrombin und nur sehr wenig Thrombokinase (Morawitz und Lossen [2]), Sahli, Nolf [3])). Organextrakte, normales definibriertes Blut und in schwächerem Maße auch Serum bringen Blut des Hämophilen zur Gerinnung. Ob die gewaschenen Formelemente des Blutes vom Hämophilen die Gerinnung weniger beschleunigen als die vom Normalen (Sahli), bedarf noch ausgedehnterer Untersuchungen. Gerinnungshemmende Substanzen sind bei Hämophilie im Blute nicht vorhanden. Nolf findet reichlich thromboplastische Substanz, auf die aber das Blut des Hämophilen weniger leicht mit Gerinnung reagiert.

Mit diesen Einzeltatsachen ist das Wesen der Hämophilie nicht geklärt. Die Definition von Sahli, daß die Hämophilie eine durch den Keim übertragbare zelluläre Anomalie sei, die die Blutzellen (Thrombokinaseproduktion) und die Gefäßendothelien betrifft, ist bei der Allgemeinheit der Fassung gewiß nicht falsch, sagt aber über das chemische oder physikalische Geschehen nichts aus.

Das Problem der normalen Blutgerinnung ist ja, wie wir gesehen haben, so schwierig und kompliziert, daß ganz gewiß ein physikalischer Chemiker nicht daran denken würde, ein solches System zu bearbeiten, ohne an einfacheren kolloidalen Lösungen die eingehendsten Vorstudien gemacht zu haben, an denen es bisher aber fehlt. Der Mediziner wird häufig durch die tägliche Beobachtung vor diese verwickelten Aufgaben gestellt und durch die Pflicht zu helfen, gezwungen, sich mit ihnen zu beschäftigen. Und so unbefriedigend auch noch die theoretische Ausbeute der zahlreichen und mühevollen Untersuchungen sein mag, für die Therapie sind sie nicht nutzlos gewesen.

Schon Alexander Schmidt hat Blutungen bei Hämophilie durch lokale Applikation thromboplastischer Substanzen erfolgreich behandelt. Weil [4]) hat zuerst bei Blutungen Seruminjektionen angewandt. Da die Thrombokinase mit der Zeit unwirksam wird, so ist zu diesen Maßnahmen nur frisches Serum zu verwenden. Aus der Beobachtung, daß

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 56. 264. 1905; Deutsch. Arch. f. klin. Med. 99. 518. 1910.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 110. 1908.
[3]) Arch. internat. de Physiol. 4. 6. 7. (8 Mitteilungen).
[4]) Presse méd. 1905. Bull. Soc. méd. d. Hôp. 1906. C. R. Soc. Biol. 61. 588, 667. 1906.

nach einer starken Blutung die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zunimmt, leitet Sahli zunächst rein theoretisch den Vorschlag ab, Hämophilie mit wiederholten kleinen Aderlässen zu behandeln. Sahli führt die Selbstheilung der Hämophilie im mittleren Lebensalter auf die Wirkung der vorangegangenen Blutverluste zurück.

Die Zunahme der Gerinnungsfähigkeit mit dem Blutverlust verhütet sicher in vielen Fällen den Verblutungstod. Von den Velden [1]) deutet den Vorgang so, daß bei der Blutung Flüssigkeit aus den Geweben in die Gefäße strömt und Thrombokinase mitbringt. Auf demselben Mechanismus soll die Wirkung der volkstümlichen Kochsalzbehandlung und der seit Hippokrates gebräuchlichen Gliederabschnürung beruhen, bei der sich eine Zunahme der Gerinnungsfähigkeit nachweisen läßt.

Die Wirkung der Kalksalze, die zu der Bildung des Komplexes Thrombogen-Thrombokinase nötig sind, ist therapeutisch vielfach versucht worden. Ein abschließendes Urteil ist noch nicht zu fällen. Die hämostyptische Wirkung der Gelatine wird oft auf ihren Kalkgehalt zurückgeführt. Es ist aber sehr wohl möglich, daß die Gelatine, wie andere Kolloide, eine thromboplastische Substanz ist.

So wie bei der kongenitalen Hämophilie finden wir unstillbare Blutungen bei Lebererkrankungen, bei Cholämie, Phosphorvergiftung u. a. m. Wir haben gesehen, daß die Leber Fibrinogen, thromboplastische Substanz, Antithrombosin und vermutlich auch Thrombogen liefert. Es läßt sich nicht sagen, welcher dieser Stoffe bei den Erkrankungen der Leber in seiner Produktion verändert ist. Wir müssen uns mit der allgemeinen Fassung begnügen, daß das Gleichgewicht der die Gerinnung fördernden und hindernden Substanzen nach der Seite der Ungerinnbarkeit hin gestört ist.

Auch bei den unstillbaren Blutungen, die bei schweren Anämien und bei der Leukämie auftreten, ist vielleicht die Leber beteiligt. Es wäre aber auch denkbar, daß die zelligen Elemente des Blutes in bezug auf ihre chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften, wie in bezug auf ihr Aussehen, noch unreife Formen sind.

Besonders interessant ist die Hämophilie bei schweren Infektionen, z. B. der Purpura variolosa [2]). Hier sind Beziehungen der Schwergerinnbarkeit des Blutes zu den Blutplättchen gefunden worden. So sah Duke [3]), daß Hämophilie eintrat, als die Zahl der Blutplättchen unter 30 000 in 1 ccm Blut sank, und Le Seurd und Ph. Paguier [4]) fanden in einem Falle völliges Fehlen der Blutplättchen und Wiederauftreten bei dem Rückgang der Erkrankung. Das Zusammentreffen von Blutaustritt aus den kleinen Gefäßen und schwerer Gerinnbarkeit des Blutes deutet darauf hin, daß hier mechanische Schädigungen der Gefäßwand und chemische, chemisch-physikalische oder sekretorische nebeneinander bestehen.

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 61. 37. 1909. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 8. 483. 1911. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 7. 290. 1910.

[2]) F. Riedel, Berl. klin. Wochenschr. 1917. 849.

[3]) Journ. of Amer. med. Assoc. 55. 1185. 1910.

[4]) Journ. de Physiol. 11. 1. 1909.

Die seit langem bekannte Tatsache, daß das Blut mit Pepton vergifteter Hunde ungerinnbar ist, hat in den letzten Jahren bei dem Studium der Anaphylaxie von neuem an Interesse gewonnen. Auch im anaphylaktischen Schock besteht Ungerinnbarkeit des Blutes.

Blutregeneration. Hämolyse.

Die roten Blutkörperchen sind sehr vergängliche Gebilde, die außerhalb des Körpers leicht durch osmotische Einflüsse, durch Alkohol, Äther, durch Gifte, insbesondere auch solche pflanzlicher und tierischer Herkunft, aufgelöst werden. Von großer Bedeutung ist die durch spezifische Immunsera erfolgende Hämolyse, die für die Analyse der Erscheinungen und die Entwicklung der Lehre der Immunität sehr fruchtbar gewesen ist (Paul Ehrlich und seine Mitarbeiter) und in der klinischen Diagnostik (Reaktion nach Wassermann) zu beachtungswerten Erfolgen geführt hat.

Auch im Organismus leben die Erythrozyten nur ein kurzes Leben; Quincke meint, daß sie ein Alter von 30 Tagen erreichen, daß also täglich $^{1}/_{30}$ des Bestandes an roten Blutkörperchen zugrunde gehe und neugebildet werde. Der Zerstörungsprozeß erfolgt nicht in der Blutbahn; die roten Blutzellen werden von den Endothelien der Milz, der Blutlymphdrüsen und des Knochenmarks aufgenommen und zerstört. Man hat in der üppigen Nomenklatur der Immunitätslehre diesen Zellen „sessile Hämolysine" zuerkannt.

Es ist notwendig, daß zwischen dem Bluntuntergang und der Blutneubildung ein innerer Zusammenhang besteht, eine Regulation. Dem Untergang verfallen die Erythrozyten, wenn durch ihr Alter bestimmte chemische und physikalische Veränderungen in ihnen vor sich gegangen sind, die zum Teil beobachtet und gemessen werden können. So hat Morawitz[1]) festgestellt, daß junge Blutkörperchen einen größeren Sauerstoffverbrauch haben, wahrscheinlich weil sie durch Besitz von Kernfragmenten noch Zellen mit eigenen Verbrennungsprozessen ähnlicher sind. Handowsky[2]) hat gefunden, daß junge Erythrozyten gegenüber dem Saponin resistenter sind als alte.

Die Regulation der Blutbildung könnte so erfolgen, daß die Neubildung erst eintritt, wenn ein Fehlbetrag sich bemerkbar macht. Wir wissen aber, daß die Zahl der Blutkörperchen beim Normalen, unter vergleichbaren Umständen gemessen, eine konstante ist (Bürker[3])). Es ist daher viel wahrscheinlicher, daß die Blutneubildung ständig und dem Blutzerfall entsprechend erfolgt, und zwar durch Stoffe aus den untergehenden Erythrozyten, die in den blutbildenden Organen eine erhöhte Tätigkeit hervorrufen (Erythropoine). So berichtet Iscovesco[4]) über ein aus roten Blutkörperchen dargestelltes Lipoid, das im Tierexperiment einen deutlichen begünstigenden Einfluß auf die Erythropoiese ausübt. Auf solche Stoffe ist die schnelle Restitution

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **60**. 298. 1909. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**. 191. 1910; **103**. 253. 1911.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **69**. 412. 1912.
[3]) 30. Kongr. f. inn. Med. 1913.
[4]) Semaine méd. **32**. 457. 1912.

des Blutes zurückzuführen, die nach einer Schädigung durch Blutgifte bei hämolytischen Anämien beobachtet wird. So steigt nach Schauman[1]) bei der Botriocephalusanämie nach Wurmabtreibung in einem Monat der Hämoglobinwert von 36% auf 100%. D. Gerhardt[2]) sah nach einer Nitrobenzolvergiftung in 18 Tagen eine Vermehrung des Hämoglobins von 50% auf 98%. Im Gegensatz hierzu erfolgt der Blutersatz bei hämorrhagischen Anämien (Blutverlust nach außen, Magen- und Darmblutungen) sehr viel langsamer[3]).

Eine anregende Wirkung auf die Blutbildung übt der Sauerstoffmangel aus, wie die Blutkörperchenvermehrung im Hochgebirge, bei Fliegern, bei dem Gebrauch der Lungensaugmaske beweist. F. Müller[4]) fand nach Unterbindung einer Knochenmarksarterie reichlich kernhaltige rote Blutkörperchen im Knochenmarkvenenblut, als Zeichen einer Reizung des blutbildenden Gewebes. Unter krankhaften Verhältnissen ist bei chronischen Herzinsuffizienzen, die eine unvollkommene Sauerstoffversorgung des Blutes zur Folge haben, z. B. bei angeborenen Herzfehlern, eine beschleunigte Blutbildung zu beobachten. Die normale Blutregeneration ist aber wohl als unabhängig von einem Sauerstoffmangel anzusehen.

Der regulatorische Zusammenhang zwischen Untergang und Neubildung des Blutes kann an verschiedenen Stellen gestört sein. Die Störung kann in der Milz liegen. Nach Milzexstirpation ist auch beim Menschen vorübergehend eine Zunahme von roten Blutkörperchen und Hämoglobin beobachtet worden. Bei dem nach Banti benannten Symptomenkomplex — Milzvergrößerung, Anämie, Ascites, Leberveränderungen, Ikterus, pathologischer Eiweißzerfall — kann nach Milzexstirpation Heilung eintreten. Man muß also in diesen Fällen, in denen ein gesteigerter Blutzerfall stattfindet, die Milz als den Ort der primären Veränderung ansehen. Ob die Schädigung der Erythrozyten bei diesem Zustand humoral erfolgt und vielleicht in einem rascheren Altern besteht, oder ob die kranke Milz wie ein vieltausendarmiger Polyp wahllos auch jüngere Blutkörperchen an sich reißt, ist unklar. Wenn auch vermutlich die Vorgänge in der Milz[5]) selbst bei dem Morbus Banti für den definitiven Bluntuntergang an erster Stelle stehen, so kommt auch eine Einwirkung der Milz auf das Knochenmark, auf die Blutbildung, in Betracht. Nach Frank[6]) muß den Venensinusendothelien und den Retikuloendothelien der Milz eine innersekretorische Tätigkeit zugeschrieben werden, die Produktion von Stoffen (Leukospleninen), die die Eigenschaft haben, die Blutbildung im Knochenmark zu hemmen. Daneben ist aber auch eine humorale Beeinflussung der Blutkörper-

[1]) Zur Kenntnis der sogenannten Botriocephalus anämie. Berlin 1894.
[2]) 27. Kongr. f. inn. Med. 126. 1910.
[3]) Itami, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 60, 1908; Ritz: Folia haematol. 8. 1909.
[4]) Zit. nach Zuntz, Loewy, Müller, Caspary, Bergwanderungen und Höhenklima 1905.
[5]) G. Banti, Zieglers Beitr. 24. 1898. Sperimentale 66. 91. 1912. Klin. therap. Wochenschr. 19. 158 u. 194. 1912. Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 55. 289; Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 27.
[6]) Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 41; 1916. Nr. 21.

chen nicht ausgeschlossen. Die Untersuchungen von R. M. Pearce, J. H. Austin und E. B. Krumbhaar[1]) haben ergeben, daß bei Hunden nach Milzexstirpation eine Erhöhung der Resistenz der Erythrozyten gegen hypotonische Kochsalzlösungen und hämolytische Sera eintritt. Wenn also die normale Milz bereits imstande ist die Empfindlichkeit der Blutkörperchen zu erhöhen, so wird man das noch mehr von einem stark vergrößerten und kranken Organ erwarten dürfen.

Auch bei einer andern Krankheit, der in Frankreich schon länger bekannten (Chauffard), in Deutschland zuerst von Minkowski[2]) beschriebenen Splenomegalie mit chronischem acholurischem Ikterus scheint die Ursache der fast immer vorhandenen, durch einen gesteigerten Blutzerfall verursachten Anämie in der Milz zu liegen. Auch bei diesem Leiden, das sich durch die Unversehrtheit des Eiweißstoffwechsels und durch gutartigen Verlauf vom Morbus Banti streng unterscheidet, ist durch Milzexstirpation Heilung erzielt worden. Ebenso ist bei der Anämia Biermer in den letzten Jahren über erfolgreiche Milzexstirpation berichtet worden.

Bettmann[3]) hat einen Fall von Splenomegalie mit chronischem Ikterus beschrieben, der dadurch besonders ausgezeichnet war, daß gelegentlich ein sehr starker Blutuntergang, der zum Erscheinen von Hämoglobin im Plasma und Harn führte, kurz eine paroxysmale Hämoglobinurie auftrat. Damit ist noch nicht entschieden, daß in diesen Anfällen der Blutuntergang ein humoraler war. Es ist durchaus möglich, daß die Lysis in einem Organ intracellulär vor sich ging und von dort der Blutfarbstoff in das Plasma und in den Harn gelangte.

Die paroxysmale Hämoglobinurie.

Die paroxysmale Hämoglobinurie ist ein Ereignis, das mit schweren Krankheitserscheinungen einhergeht, die die gleichen sind, wie die bei den früher üblichen Transfusionen tierischen Blutes. Nach einem Schüttelfrost wird bei hohem Fieber und großem Schwächegefühl ein dunkler fast schwarzer Harn entleert, der Eiweiß, Hämoglobin und Methämoglobin in gelöstem und körnigem Zustand, Hämoglobinzylinder, aber keine oder fast keine Erythrozyten enthält. Bevor wir auf die Ursachen eingehen, die zu einem solchen Anfall führen, müssen wir erst die Frage angehen, wieviel Hämoglobin frei werden muß, um in der Niere zur Ausscheidung zu gelangen. Das Hämoglobin gehört nicht zu den Stoffen, die die Niere leicht passieren. Es hat eine viel größere Affinität zu der Leber, in der es abgebaut wird, und durch die es bei zu reichlichem Angebot in die Galle übergeht. Erst bei größeren Mengen, als von der Leber bewältigt werden können, erscheint es auch im Harn. Wie groß diese Mengen sein müssen, können nur solche Untersuchungen lehren, in denen arteigenes Hämoglobin ohne Stromata intravenös injiziert wurde. J. E. Schmidt[4])

---

[1]) Journ. of exp. Med. 16. 758. 1912.

[2]) 18. Kongr. f. inn. Med. 1900 u. die deutsche Klin. V.

[3]) Münch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 23.

[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. 225. 1907. Schurig, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 29. 1889.

hat bei Kaninchen nach Injektion von 0,1339 Hämoglobin pro Kilogramm Tier noch keine Hämoglobinurie gefunden. Erst 0,239 g waren wirksam. Da in einem normalen Organismus einem Kilogramm Tier etwa 8,5 g Hämoglobin entsprechen, so würde also die Auflösung des 64. Teiles der Erythrozyten noch nicht zur Ausscheidung von Blutfarbstoff durch die Nieren führen, während die Lösung des 37. Teiles ausreichend ist. Nach Ponfick[1]) ist die Zerstörung von $^1/_{60}$ der Blutmenge, d. i. beim Menschen 70—80 ccm, zum Zustandekommen der Hämoglobinurie notwendig.

Beim Menschen wird Hämoglobinurie nach der Einwirkung von Giften beobachtet, so nach Arsenwasserstoff, Acetylen, Sulfonal, Anilin, Extractum filicis, Glycerin bei subkutaner, oraler und uteriner Anwendung, Jodoformglycerin nach Injektion im Gelenke, Pyrogallussäure und Naphthol bei ausgedehnter kutaner Applikation, bei Schlangenbiß und Pilzvergiftungen. Von Wichtigkeit sind die Anfälle von Hämoglobinurie, die bei schweren Infektionen auftreten: bei Scharlach, Typhus, Erysipel, Tetanus und Pneumonie. Selten ist die Erscheinung in der Gravidität und bei Neugeborenen (Winckelsche Krankheit), häufig nach Verbrennungen.

Diesen gewöhnlich einmaligen Ereignissen gegenüber steht die mit Fieber, schweren Allgemeinerscheinungen, Milz- und Leberschwellung, oft mit Ikterus verlaufende paroxysmale Hämoglobinurie, die dasselbe Individuum wiederholt befällt und in vielen Fällen mit Sicherheit durch eine Abkühlung hervorgerufen werden kann. Ehrlich[2]) hat zuerst den Einfluß der Kälte bei diesen Personen, in deren Anamnese meistenteils eine luische Infektion vermerkt ist, beobachtet. Der Versuch wurde so angeordnet, daß ein abgebundener Finger in ein Kältebad gesteckt und nachher erwärmt wurde. Durch diese thermischen Einflüsse wurde das Blut lackfarben.

Donath und Landsteiner[3]) haben das Blut solcher Patienten in derselben Anordnung außerhalb des Körpers untersucht. Sie fanden nach einer Abkühlung im Eisbad und nach Erwärmung auf 37° Hämolyse.

Auch die Erythrozyten normaler Individuen wurden durch das Serum des Hämoglobinurikers unter diesen Bedingungen aufgelöst. Durch 15 Minuten langes Erwärmen auf 45° wird das Serum unwirksam; es kann aber durch kleine Mengen frischen Normalserums reaktiviert werden. Es ist also in diesen Seris ein komplexes Hämolysin enthalten, das aus einem Ambozeptor und einem Komplement besteht. Das Komplement ist thermolabil, der Ambozeptor hat in diesem Falle die Eigentümlichkeit, nur in der Kälte an die Erythrozyten fixiert zu werden. Es ist möglich durch eine genügend große Menge roter Blutkörperchen aus dem Serum in der Kälte den Ambozeptor herauszunehmen. Nach dieser Eigenschaft wird das blutlösende Agens kurz als Kältehämolysin bezeichnet.

Dieser schöne Befund, der den Hergang der paroxysmalen Hämo-

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1883, Nr. 26.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 3. 1881; Charité-Annalen 1885.
[3]) Münch. med. Wochenschr. 1904. 1590. Zeitschr. f. klin. Med. 52. 1. 1904; Korrespondenzbl. f. Bakteriol. 45. I. 205.

globinurie restlos zu erklären scheint, ist in einer sehr großen Zahl von Fällen gemacht worden, aber nicht in allen. Sicher ist, daß die Stärke der hämolytischen Kraft des Serums in keiner Beziehung zu der Schwere des Anfalls steht. Donath und Landsteiner haben bei derartigen Versuchen an Normalen nur einige Male Spuren von Hämolyse, später [1]) in großen Reihen stets negative Resultate gefunden. Czernetzki [2]) dagegen gibt an, bei Gesunden und bei an andern Krankheiten Leidenden nicht selten positive Reaktionen gehabt zu haben.

Hymanns van der Bergh [3]) bemerkt, daß die Temperatur, bei welcher der Ambozeptor in vitro fixiert wird (10°), viel tiefer liegt als die Temperatur, die auch bei starken Abkühlungen in vivo erreicht wird. Donath und Landsteiner haben allerdings beim Kaninchen durch Auflegen von Eis die Temperatur im Muskel bis auf 10° erniedrigt. E. Grafe [4]) hat bei einem hereditärluischen Kind Anfälle von Hämoglobinurie auch an heißen Sommertagen bei Bettruhe gesehen. Wenn im Organismus der Modus der Hämolyse derselbe ist wie im Donath-Landsteinerschen Versuch, so muß es sich um einen rein humoralen Vorgang handeln. Küßner [5]) hat als erster im Anfalle Hämoglobinämie beobachtet. Man hat sie danach anscheinend für so selbstverständlich gehalten, daß man sich nicht immer von ihrer Anwesenheit zu überzeugen versuchte. Rosin [6]) hat aber bei einigen Fällen und wiederholten Untersuchungen niemals, auch nicht im Anfall, Hämoglobin im Serum gefunden und hält im Anschluß an die Auffassung von O. Rosenbach [7]) die Nieren an dem Bluntuntergang für wesentlich beteiligt. Auch daß im Ehrlichschen Versuch mitunter statt der Hämoglobinurie eine Albuminurie eintritt, spricht für den Anteil der Nieren. Da Hämoglobinämie durchaus nicht beweisend für eine in der Blutbahn erfolgende Hämolyse ist, so ist der Befund fehlender Hämoglobinämie für den Ort des Blutunterganges von der größten Bedeutung.

Wichtig ist, daß die Anfälle von Hämoglobinurie häufig bei Personen auftreten, die sehr erhebliche Zeichen vasomotorischer Störungen haben. Von solchen Fällen berichten Donath und Landsteiner, Chvostek [8]), Rosin, E. Schlesinger [9]), dessen Beobachtung eine Frau betrifft, die an Anfällen, wie sie O. Rosenbach als paroxysmale Erweiterung der Aorta beschrieben hat, litt. In jedem dieser Anfälle trat die Hämoglobinurie auf. Die Angabe von Chvostek, daß die Hämolyse bei Stauungen erfolgt, ist gegenüber den Befunden von Donath und Landsteiner sehr in den Hintergrund getreten. Bei den vasomotorischen Patienten sind aber venöse Stauungen in den peripheren Gefäßgebieten ein alltägliches Ereignis, und Hymanns van der Bergh hat gefunden, daß das Blut des Hämoglobinurikers

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 58. 173. 1906.
[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 42.
[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1909. 1251 u. 1609.
[4]) Deutsche med. Wochenschr. 1911. 2035.
[5]) Deutsche med. Wochenschr. 1879.
[6]) Kongr. f. inn. Med. 1910. 454.
[7]) Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 10 u. 11; 1884. Nr. 47.
[8]) Über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie, Leipzig 1894.
[9]) Deutsche. med. Wochenschr. 1912. 1592.

gegen Kohlensäure weniger widerstandsfähig ist als das des Normalen. Vielleicht liegt diese Empfindlichkeit gewissen Formen der Hämoglobinurie zugrunde.

Von großem Interesse sind die Untersuchungen von Donath und Landsteiner, Kumagai Taizo und Bunzo Inoue[1]), P. Betti[2]), die das Kältehämolysin bei Patienten mit tertiärer Lues oder metaluischen Erkrankungen gesucht und in einigen Fällen gefunden haben. Von diesen Kranken mit positiver Reaktion bekam einer nach einem kalten Fußbad eine Hämoglobinurie, bei zwei anderen trat freies Hämoglobin im Serum auf. Es war also durch die serologische Untersuchung gelungen, latente Hämoglobinurie nachzuweisen.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht hervor, daß die Ursache der Anfälle paroxysmaler Hämoglobinurie keine einheitliche sein kann. Der Ort der Lysis ist nicht in allen Fällen die Blutbahn, das auslösende Moment ist nicht immer die Abkühlung. Welche Bedeutung den Nieren zukommt, ist ungewiß. Nach dem erwähnten Fall von Bettmann ist aber auch die Milz zu berücksichtigen. Wenn der krankhaft gesteigerte, aber kontinuierlich erfolgende Blutuntergang bei dem chronischen acholurischen Ikterus durch Milzexstirpation zur Norm zurückgeführt wird, so kann man auch bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, da der Fall von Bettmann auf eine Verwandtschaft zwischen diesen beiden Formen des Blutuntergangs hinweist, an eine Ein- oder Mitwirkung der Milz denken.

Paroxysmaler Untergang von Erythrozyten tritt beim Schwarzwasserfieber ein, dem stets eine Malariainfektion vorangegangen ist, ohne daß noch zur Zeit der Anfälle immer Plasmodien gefunden werden. Fast ausschließlich ist es eine Infektion, die in den Tropen oder in warmen Ländern (Griechenland) erworben ist. Die Malaria führt bekanntlich, wie viele andere Infektionskrankheiten (Sepsis, Gelenkrheumatismus, Lues) zu einer Anämie, und zwar nicht nur, weil die Plasmodien in die Erythrozyten eindringen und sie zum Zerfall bringen. Diese Blutkörperchenzerstörung ist quantitativ viel zu gering; es muß hier noch ein unbekanntes toxisches Agens am Werke sein. Wie zur Auslösung des hämoglobinurischen Anfalls, in dessen Ätiologie die Lues eine wichtige Rolle spielt, gehört auch zum Schwarzwasserfieber außer der Malaria noch ein zweites Moment. Hier ist es zuweilen wie dort die Abkühlung, aber weit häufiger das Chinin. Mit der größten Sicherheit tritt bei den disponierten Individuen nach dem Gebrauch von Chinin der Anfall ein, der in seinen Symptomen und seinem Verlauf dem hämoglobinurischem Anfall völlig gleicht. Das Chinin allein ist in den gebräuchlichen Dosen (0,25—1,0 g) kein hämolysierendes Gift. Worauf hier seine Wirkung beruht, ist nicht bekannt. Da die Plasmodien oder bestimmte Teile von ihnen sowohl zum Chinin eine Verwandtschaft irgendwelcher Art haben (Chemorezeptoren), als auch eine positive Chemotaxis zu den roten Blutkörperchen, so wäre denkbar, daß solche Plasmodienteile oder -produkte, auf die wohl die Anämie zurückzuführen ist, bei diesen Patienten im Körper bleiben und wie Ambozeptoren wirken,

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 38. 361. 1912.
[2]) Morgagni I. 54. 201. 1912.

die durch das Chinin kompletiert werden. Zu beachten ist aber, daß nicht allein das Chinin den Anfall auslöst, sondern auch, allerdings viel seltener, Methylenblau und Antipyretica überhaupt. Das führt zu der Möglichkeit, die Ursache des Anfalls von Schwarzwasserfieber in dem zu suchen, was der Abkühlung und der Einwirkung der Fiebermittel gemeinsam ist, nämlich den Änderungen der Wärmebildung und -abgabe und den damit verbundenen Gefäßreaktionen, die wieder eine Brücke schlagen zu der vasomotorischen Neurose, die, wie wir sahen, in der Ätiologie der paroxysmalen Hämoglobinurie eine Rolle spielt.

Die in Anfällen erfolgende Blutauflösung ist auch der Tiermedizin bekannt. Das Texasfieber der Rinder steht in der Art des Erregers und in der Weise der Infektion der Malaria und dem Schwarzwasserfieber nahe. Es wird durch eine Amöbe, Pyrosoma bigeminum, verursacht und durch eine Zecke übertragen. Der Anfall tritt zu einer Zeit ein, in der die Erreger noch im Blute kreisen.

Eine Hämoglobinurie ganz anderer Art ist die schwarze Harnwinde der Pferde. Nach längerem Stehen im Stall bei gutem Futter tritt, besonders wenn sich die Tiere bei kühler Außentemperatur bewegen, nach kurzer Zeit eine hochgradige Muskelschwäche ein. Die Tiere zittern, fallen hin und entleeren durch Blutfarbstoff schwarz gefärbten Harn. Nach einem solchen Anfall wird bei den Tieren eine farblose bis graugelbliche Muskulatur gefunden. Das hat zu der Auffassung geführt, daß es sich bei diesen Affektionen nicht um eine Hämolyse, sondern um den Austritt des Muskelhämoglobins handelt.

Fr. Meyer-Betz [1]) hat einen Fall von Hämoglobinurie bei einem Knaben beschrieben, der auf Kälte nicht reagierte und auch kein Kältehämolysin in seinem Serum hatte. Bei dem Patienten bestanden große Muskelschwäche, Muskelparesen und -kontrakturen. Diese Erscheinungen seitens der Muskulatur deuten darauf hin, daß es sich bei diesem Knaben nicht um eine Hämolyse, sondern, wie bei der schwarzen Harnwinde der Pferde, um eine Mobilisierung des Muskelhämoglobins handeln könnte.

Die Marschhämoglobinurie.

An die schwarze Harnwinde erinnert in der Art ihrer Entstehung die Marschhämoglobinurie [2]), die vorwiegend im jugendlichen Alter auftritt und meistens nach wenigen Anfällen wieder verschwindet. Der Anfall geht im Gegensatz zur Kältehämoglobinurie ohne Fieber und gewöhnlich ohne alle Beschwerden einher. Auch hier tritt, zumal beim Abklingen der Erkrankung, statt der Hämoglobinausscheidung eine Albuminurie ein. In der Anamnese spielt die Lues keine Rolle; ein Kältehämolysin im Blute ist nicht nachweisbar. Stets handelt es sich um vasomotorisch erregbare Menschen. Wie bei der Kältehämoglobinurie kommt es im Anfall zu einer Leukocytose und zu einem Lymphozytensturz. Für das Verständnis der Entstehung ist besonders die Beobachtung wichtig, daß nicht jede körperliche Anstrengung zu Hämoglobinurie führt, sondern im wesentlichen nur Marschieren und Reiten. Auf eine

[1]) Arch. f. klin. Med. 101. 85. 1911.
[2]) L. Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 46.

besondere Empfindlichkeit der Beinmuskulatur darf aber daraus nicht geschlossen werden, da Radfahren ohne alle Erscheinungen vertragen wird. Das Entscheidende ist vielmehr die Muskelanstrengung, die mit einer Lordose der Lendenwirbelsäule einhergeht. Jehle[1]) und Porges und Strisower[2]) haben Hämoglobinurie durch Lordose allein erzielt und nahe Beziehungen der Marschhämoglobinurie zur lordotischen Albuminurie aufgedeckt. Die Bedeutung der Niere für die Hämolyse tritt uns also auch hier entgegen, und zwar in greifbarer Form als Stauung im Kreislauf des Organs. Porges und Strisower nehmen einen vasomotorischen Reflex in der Milz als ursächlich an. In jedem Falle deutet vieles darauf hin, daß die Hämolyse von vasomotorischen Einflüssen (Strömungsgeschwindigkeit u. ä.) und von der Niere abhängig ist. Für den letzteren Zusammenhang spricht, daß durch sehr starke körperliche Leistungen auch bei Gesunden und Geübten neben der Albuminurie und Hämaturie eine Hämoglobinurie vorkommt[3]).

Der Eisenstoffwechsel.

Das Eisen ist ein lebenswichtiger Bestandteil des Körpers. Bunge[4]) berechnet für den Erwachsenen den Gesamteisengehalt zu 3,2 g, von denen der bei weitem größere Teil (2,4—2,7 g) dem Hämoglobin, der Rest den Nucleïnen zukommt. Jede Zelle besitzt also in ihrem Kern Eisen. Auch die eosinophilen Granula der Leukozyten sollen eisenhaltig sein (E. Petry[5])).

Da nach einer Schätzung in 24 Stunden etwa 90 ccm Blut = 12,5 g Hämoglobin zerstört, d. h. zu Gallenfarbstoff abgebaut werden, und da das Hämoglobin 0,336% Eisen enthält, so müssen täglich 42 mg Eisen frei werden. Die Eisenausscheidung aus Niere und Darm ist sicher bedeutend kleiner als dieser roh berechnete Wert. Im Harn wird pro die nicht mehr wie 1 mg Eisen abgegeben. Fr. Müller[6]) fand bei dem Hungerkünstler Cetti einen täglichen Eisenverlust von 7 mg durch den Darm.

Von diesem Eisen, das aus körpereigenen hochmolekularen Verbindungen abgespalten ist — man könnte es auch kurz endogenes Eisen nennen — werden also erhebliche Mengen retiniert. Das gleiche geschieht mit Eisen, das man in beliebiger Form (anorganischer oder organischer Bindung) dem Körper auf oralem oder parenteralem Wege zuführt (dem exogenen Eisen). So fand Hamburger[7]), daß bei einem Hund von 441 mg verfüttertem Eisen nur 12 mg im Harn erschienen. Gottlieb[8]) fand nach subkutaner Injektion von weinsaurem Eisenoxydnatron den größten Teil im Kot; nach intravenöser Injektion wurde aber nur etwas mehr als die Hälfte in den Darm ausgeschieden. Der Rest war

---

1) Wiener klin. Wochenschr. 1913. S. 325.
2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 117. 13. 1915.
3) Jundell u. Trier, Nord. med. Arch. 44. 1911/12. Feigl, Biochem. Zeitschr. 76. 88. 1916.
4) G. Bunge, Lehrb. d. physiol. u. pathol. Chem. Leipzig 1898. S. 402.
5) Biochem. Zeitschr. 38. 92. 1912.
6) Zeitschr. f. Biol. 20. 332.
7) Zeitschr. f. physiol. Chem. 2. 191. 1878; 4. 248. 1879.
8) Ibid. 15. 371. 1891. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 26. 139. 1890.

in der Leber. Der Dickdarm ist für das Eisen die Hauptausscheidungsstätte. Die Ausscheidung ist aber unvollständig und geht sehr langsam vonstatten; sie überdauert die Eisenzufuhr um Tage und Wochen.

Die ganz unbestimmbare Größe der Retention und die Verzögerung der Ausscheidung machen die Aufstellung einer Eisenbilanz schwierig, ja fast unmöglich.

Die für die Therapie so wichtige Frage, ob anorganisches Eisen durch die unversehrte Schleimhaut resorbiert wird, ist nach langer mühsamer Arbeit und vielem Widerspruch entschieden und bejaht (Kunkel[1]), Quincke und Hochhaus[2])). Prüft man mit mikrochemischen Reaktionen den Resorptionsweg des Eisens, so findet man bei Fütterung von anorganischem Eisen genau die gleichen histologischen Bilder wie nach Fütterung organischer Eisenpräparate, eisenhaltiger Nahrung oder von Hämoglobin.

Durch eine eisenarme Kost kann bei Mensch und Tier mit Sicherheit Anämie und Wachstumshemmung erzielt werden. Uralt ist die ärztliche Erfahrung, daß man bei Blutarmut, insbesondere bei der Chlorose, durch Zuführung von Eisen bessern und heilen kann. Wird das Eisen der Nahrung und das in Medikamenten zugeführte zur Hämoglobinsynthese verwandt oder übt es auf die Blutbildungsstätten eine Reizwirkung aus?

Bereits Quincke hatte gesehen, daß bei eisenarmer Nahrung durch wiederholte Aderlässe das in der Leber abgelagerte Eisen verschwindet, also vermutlich zur Hämoglobinbildung verwandt wird. Die Hämoglobinbildung bei eisenarmer Kost, Aderlaßanämie und Zuführung von anorganischem Eisen ist von Hößlin[3]), Kunkel, Häusermann[4]), Eger[5]), Abderhalden[6]), Franz Müller[7]) und Tartakowsky[8]) studiert worden. Die Versuche zeigen übereinstimmend eine stärkere Blutfarbstoffbildung bei Eisenzufuhr. Der Einwand der Bungeschen Schule, daß das Eisen das Knochenmark reize, ist stets nur ein hypothetischer gewesen, ein Ausdruck des geringen Zutrauens in die synthetischen Fähigkeiten des tierischen Organismus. Wenn das anorganische Eisen eine derartige Reizwirkung hat, so muß sie auch bei normaler, d. i. eisenreicher Kost zum Ausdruck kommen. Das ist aber nicht der Fall. Tartakowsky hat zwei Hunden bei eisenreicher Kost durch Aderlässe $^2/_3$ ihres Hämoglobins entzogen, also eine Anämie beträchtlichen Grades gemacht. Dann hat er beiden Hunden eine eisenreiche Kost und dem einen 0,05 g Ferrum reductum täglich verabreicht. Die Hämoglobinbildung ging bei beiden Tieren mit der gleichen Schnelligkeit vor sich. Die Reizwirkung fehlt also; und die Hämoglobinbildung aus anorganischem Eisen, die bei eisenarmer Kost sichergestellt ist, tritt dann nicht ein, wenn der Organismus die bequemere Synthese aus dem Nahrungseisen machen kann.

---

1) Pflüg. Arch. 61. 595.
2) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 37. 159. 1896.
3) Zeitschr. f. Biol. 18. 612. 1882; Münch. med. Wochenschr. 1890. 654.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23. 1897.
5) Zeitschr. f. klin. Med. 32. 325. 1897.
6) Zeitschr. f. Biol. 39. 195 u. 487.
7) Virch. Arch. 164. 436. 1901.
8) Pflüg. Arch. 100. 58. 1903. 101. 423. 1904.

Von großer Wichtigkeit ist die Hämoglobinbildung beim Embryo und der Eisenstoffwechsel des Säuglings. Bunge[1]) hat die Entstehung des Hämoglobins bei der Entwicklung des Hühnchens untersucht. Er fand im Eidotter Eisen, das in Alkohol und Äther und durch Behandlung mit Säuren und peptische Verdauung nicht löslich war. Dieses Eisen ist durch Schwefelammonium nicht fällbar und durch die Berlinerblaureaktion nicht nachzuweisen; es ist also in organischer Bindung, vermutlich in einem Nucleïn, enthalten. Da das fertige Hühnchen Hämoglobin enthält, so muß also die Umlagerung des Nucleïneisens in Hämoglobineisen durch das chemische Können des Organismus erfolgen. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Säugling. Die Nahrung des Säuglingsalters ist eine der eisenärmsten; 100 g Kuhmilchtrockensubstanz enthält 2,3 mg Eisen. Diese Eisenmenge ist zu gering, um während der Lactation die Hämoglobinbildung in ihrem ganzen Umfange zu ermöglichen. Bunge hat dargetan, daß den Tieren, die lange Zeit gesäugt werden, z. B. Kaninchen, ein Vorrat von Eisen mitgegeben wird, das nicht Hämoglobin ist, aber während der Lactation in Hämoglobin umgewandelt wird. Bunge hat Kaninchen zu verschiedenen Zeiten der Saugperiode auf ihren Gehalt an Vorratseisen untersucht und eine ständige Abnahme bis zu dem Zeitpunkt (vierte Lebenswoche) gefunden, in der die Tiere anfangen Vegetabilien zu fressen. Meerschweinchen dagegen, die gleich vom ersten Lebenstage an eisenreiche Pflanzennahrung aufnehmen, sind an Vorrateisen sehr viel ärmer als die Kaninchen und zeigen die Eisenabnahme nicht. Die Leber neugeborener Tiere der ersten Gruppe, zu der auch der Mensch gehört, enthält fünfmal mehr Eisen als die Leber Erwachsener. Diese klassischen Untersuchungen machen die alte Beobachtung verständlich, daß bei zu lange fortgesetzter Lactation Anämie eintritt. Sie geben für die von hervorragenden Ärzten (O. Heubner) empirisch getroffene Maßnahme, jungen Kindern möglichst frühzeitig Pflanzennahrung zuzufüttern, die naturwissenschaftliche Erklärung. Mangelt den neugeborenen Tieren das Vorrateisen, so entsteht Anämie. M. B. Schmidt[2]) hat Mäuse eisenarm (mit Milch und Reis) ernährt. Die Tiere wurden selbst nicht anämisch, warfen aber anämische Junge (Hämoglobinarmut, Poikilo- und Mikrocytose, Polychromasie, keine kernhaltigen roten Blutkörperchen). Die Jungen blieben im Wachstum zurück. Die Anämie dieser Tiere war bei Weiterfütterung der gleichen eisenarmen Kost durch anorganisches Eisen heilbar. Wenn, wie anzunehmen ist, die anämischen Tiere kein oder weniger Vorrateisen enthielten als normale, so kann es sich auch hier nur um eine Hämoglobinsynthese mit Hilfe des anorganischen Eisens und nicht um eine Reizwirkung handeln.

Versuche von L. Asher[3]) und seinen Mitarbeitern sprechen dafür, daß der Milz eine wichtige Rolle im Eisenstoffwechsel zukommt. Sie

---

[1]) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1895. S. 133; Zeitschr. f. physiol. Chem. 9. 49. 1884.

[2]) Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. 15. 91. 1912.

[3]) Zentralbl. f. Physiol. 22. 375. 1908; Biochem. Zeitschr. 17. 78. 1909; Deutsch. med. Wochenschr. 1911. 27.

fanden bei entmilzten Hunden eine höhere Eisenausscheidung als bei Normaltieren. Ähnliche Beobachtungen hat R. Bayer [1]) am Menschen gemacht.

Die Eisenausscheidung unter pathologischen Verhältnissen sagt nur dann etwas aus, wenn sie gesteigert ist. Normale oder subnormale Werte gestatten keinen Schluß, da die Größe der Retention unbekannt ist. Bei perniziöser Anämie hat man erhebliche Steigerungen der Eisenausscheidung gefunden. Bei Chlorose sind Werte, die sich wesentlich über die Norm erheben, nicht beobachtet worden. Die Zahl der untersuchten Fälle ist nicht groß; bei der Schwierigkeit der Methodik und der beschränkten Deutbarkeit der Resultate ist die klinische Analyse wenig dankbar. Fördernd wäre aber eine chemische Analyse des Leichenmaterials, die Untersuchung des Grades der Siderosis in den einzelnen Organen und eine Fraktionierung des abgelagerten Eisens.

Wenn unter Krankheitsumständen Blut zugrunde geht und nicht wiederersetzt wird, so kommt es zu einer Eisenablagerung, Hämosiderosis, in den Organen, besonders in Leber, Milz und Niere. Bei jedem beschleunigten Blutzerfall nimmt der Eisengehalt von Leber und Milz zu (Quincke [2]), Hunter [3])). Es scheint ziemlich allgemein die Ansicht zu bestehen, daß bei der Anämia Biermer die Eisenablagerungen einen Beweis für die hämolytische Entstehung der Anämie, für den gesteigerten primären Blutuntergang darstellen. Da aber, wie wir gesehen haben, das Eisen im Körper einem ständigen Kreislauf unterliegt und immer wieder zur Neubildung verwandt wird, so muß auch eine zu geringe Nachfrage nach Eisen seitens der blutbildenden Gewebe zu einem Liegenbleiben des Eisens in seinen normalen und, bei größeren Mengen, in behelfsmäßigen Lagerstätten führen.

Die Lehre vom Eisenstoffwechsel ergibt das für die Klinik sehr wichtige Resultat: Der Organismus ist imstande anorganisches Eisen zu assimilieren, d. h. zum Hämoglobinaufbau zu verwenden.

Daß ein Abbau des Hämoglobins bis zu elementarem Eisen und eine ausschließliche oder vorzugsweise Verwendung zur Hämoglobinneubildung die Regel sei, ist aber nicht anzunehmen. Aus dem oben mitgeteilten Versuche von Tartakowsky geht hervor, daß bei Anämie, bei eisenreicher Kost und bei Zuführung von anorganischem Eisen die Geschwindigkeit der Blutneubildung von dem Eisengehalt der Nahrung bestimmt wird. Bei der Hämosiderosis finden wir eisenhaltige Stoffe von sehr verschiedenen Reaktionen, solche, die mit den gewöhnlichen Eisenreagentien dargestellt werden können, und auch andere, also einen nicht gleichmäßig weit vorgeschrittenen Abbau. Diese Umstände und der schnellere Blutersatz bei Anämien, die durch eine innere Blutung erfolgt sind, gegenüber Blutverlusten nach außen, sprechen dafür, daß der Organismus nach dem Prinzip der kleinsten Arbeit zu Werke geht, d. h. den Hämoglobinersatz nicht vom elementaren Eisen aus, sondern unter Benutzung größerer eisenhaltiger Komplexe betreibt.

[1]) Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **21**. 338. 1910; **22**. 111 u. 532. 1911.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **20**, 1. **25**. 567.
[3]) Hunter, Severest Anaemiast. London 1909.

Die chemische Genese von Anämien.

Wenn infolge von Erkrankungen der Milz oder durch teilweise bekannte humorale Einflüsse Erythrozyten in großer Menge zugrunde gehen, so wird eine Blutarmut eintreten, weil der Wiederersatz der roten Blutkörperchen relativ langsam vonstatten geht. Anämie kann durch Blutverlust, durch gesteigerten Blutuntergang, durch zu langsame Blutbildung und durch Zusammenwirken dieser Momente entstehen. Der aussichtsvollste Versuch, die dunkle Ätiologie der Anämien zu klären, wird dahin gehen, chemisch definierte Blutgifte aufzufinden.

Wir kennen eine große Zahl von Giftstoffen der verschiedensten Art, die im Experiment am Tier schwere Anämien erzeugen und auch in Vergiftungsfällen am Menschen entsprechende Krankheitsbilder verursacht haben. Ähnlich wirken von Mikroorganismen produzierte Gifte unbekannter Natur, denen wir bereits in der Ätiologie der paroxysmalen Hämoglobinurie begegnet sind. Wichtig ist, daß man Anämien von perniziösem Charakter einen enterogenen Ursprung zugeschrieben hat. Daß sich im Darmraum Giftstoffe, auch solche mit hämolysierender Wirkung, bilden, ist sicher. Daß das Darmepithel bei Erkrankungen die Quelle solcher Substanzen sein kann, ist durchaus möglich. Wir wissen ja, daß auch Erkrankungen der Niere, die mit der Blutbildung ebensowenig zu tun hat wie der Darm, zu Anämien führen. In beiden Fällen kann es sich um Entstehung oder Zurückhaltung giftiger Stoffe handeln.

Mit der perniziösen Anämie finden wir immer eine Achylia gastrica verbunden, die der Anämie um Jahre vorausgehen kann. Ein innerer Zusammenhang zwischen Achylie und Anämie ist nicht zu bezweifeln. Aber sicher führt nicht jede Achylia gastrica zu perniziöser Anämie. Doch ist dies kein stichhaltiger Einwand eine Kausalbeziehung abzulehnen. Wir wissen nicht, ob die Achylie selbst unmittelbar zur Anämie führt oder ob sie die Entwicklung einer abnormen Darmflora begünstigt, die aus unbekannten Ursachen nur gelegentlich eintritt. Bestehen aber unmittelbare Beziehungen der perniziösen Anämie zu krankhaften Vorgängen in den Epithelzellen des Magendarmkanals, so sind die Beobachtungen leicht so zu deuten, daß eine die Anämie machende Erkrankung auch — und zwar zuerst — die Achylie bedingt, daß es aber außerdem andere krankhafte Zustände der Schleimhaut gibt, in denen die leicht erkennbare Schädigung der sekretorischen Funktionen, nicht aber jene Anämie erzeugende Störung besteht. Von geringer Beweiskraft für die gastroenterogene Entstehung der perniziösen Anämie sind die banalen Darmerscheinungen (Obstipation, Meteorismus), die wir bei dieser Krankheit finden. Grawitz[1]), einer der Hauptverfechter der Theorie des enterogenen Ursprungs schwerer Anämien, hat durch systematische Magendarmspülungen in einigen Fällen wesentliche Besserung und Heilung erzielt. Andere können über gleiche Erfolge nicht berichten. Wir[2]) selbst haben perniziös Anämische durch Anwendung von Blutkohle

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1901. 641.
[2]) L. Lichtwitz, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 43.

(zum Zweck der Adsorption giftiger Stoffe im Magendarm) mit einer überraschenden Schnelligkeit wieder hergestellt. Diese Beobachtungen scheinen mir eine sichere Stütze für die enterogene Entstehung wenigstens eines Teiles der Fälle von essentieller perniziöser Anämie zu sein.

Für die durch den Botriocephalus latus oder durch andere Darmparasiten verursachte Anämie ist dieser Ursprung außer Zweifel. Nur bei einem kleinen Teil der Wurmträger tritt die Erkrankung auf und nach den Erfahrungen von Schauman[1]) vorzugsweise bei Personen, die durch andere Schädlichkeiten (Alkoholismus, Tuberkulose etc.) an Widerstandsfähigkeit verloren haben. Auch Vorkommen familiärer Krankheitsfälle spricht für die Bedeutung des disponierenden Momentes. Aus der Beobachtung, daß in den Wurmgegenden bei Kranken mit perniziöser Anämie mitunter kein Wurm mehr gefunden wird, dessen Existenz im Darm aber, wie der Befund von Eiern in den Faeces gezeigt hat, der Bluterkrankung vorausgegangen ist, hat man geschlossen, daß erst beim Absterben des Wurmes und bei seiner Autolyse das Gift frei wird. Nach den Beobachtungen von Schauman kommt aber Wurmzerfall auch ohne Anämie vor. Wichtig ist die Mitteilung desselben sehr verdienten Forschers, daß in sieben Fällen die Anämie nach Wurmabtreibung heilte und dann später rezidivierte, ohne daß eine neue Infektion stattgefunden hatte. Schauman meint, daß bei den Wurmträgern die Disposition zur Anämie das Wesentliche sei. Ein zweites Moment bedinge dann die Entwicklung der Krankheit und ein solches, aber nicht das einzige, stelle auch der Botriocephalus dar.

Tallquist[2]) hat festgestellt, daß die wirksame Substanz des Wurmes ätherlöslich ist, und Tallquist und E. H. Faust[3]) haben aus Botriocephalusgliedern einen Ölsäurecholesterinester isoliert, der bei Tieren schwere Anämien mit hohem Färbeindex und rotem Knochenmark verursachte.

Die Ölsäure ist in Form ihres Glycerinesters ein gewöhnlicher Bestandteil unserer Nahrung. Sie ist in dem Fett und den Lecithinen (Lipoiden) des Körpers enthalten. Das Ölsäuretriglycerid wirkt nicht hämolytisch und nicht giftig.

Wohl aber sind die freie Säure und ihre Salze, die Ölseifen, in schwächerem Grade auch ihr Cholesterinester, imstande, Erythrozyten zu lösen. Während bei der Verfütterung von Ölsäuretriglycerid nach Verseifung im Darm schon in der Darmwand die Veresterung zu dem neutralen ungiftigen Fette wieder erfolgt, wird nach der Spaltung des Ölsäurecholesterinesters im Darm das Cholesterin nicht resorbiert. Die freie Ölsäure, bezw. ihr Salz, kommt zur Aufnahme und ist im Chylus nachweisbar. Durch diesen Vorgang der Resorption wird klar, daß der Ölsäurecholesterinester nach Fütterung stärker giftig ist, als seiner hämolytischen Wirksamkeit in vitro entspricht.

---

[1]) Zur Kenntnis der sogenannten Botriocephalusanämie. Berlin 1894.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 61. 427. 1907. Schauman u. Tallquist, Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 20.

[3]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.

Der Ölsäurecholesterinester ist ein normaler Bestandteil des Blutes und der Organe. Auf Grund der Versuche von Tallquist und Faust hat man die aus Darmschleimhaut, Carcinomen, Plazenta dargestellten Ölsäurecholesterinester mit der Anämie und mit andern Krankheiten in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht. Nach Berger und Tsuchiya[1]) ist der Gehalt der Darmschleimhaut an diesen Stoffen bei perniziöser Anämie über die Norm gesteigert. Das experimentelle Material reicht wegen der Schwierigkeit der Methodik und wegen der Widersprüche, die die Untersuchungen bei Nachprüfung erfahren haben, zu einem klaren Einblick in diese wichtige Beziehung nicht aus. Von großer Bedeutung ist aber ein Befund, den Joannovicz und Pick[2]) erhoben haben. Sie fanden, daß das Toluylendiamin, mit dem man schwere Anämien erzeugen kann, eine hämolytische Wirkung in vitro nicht hat, daß aber bei Tieren, die mit Toluylendiamin anämisiert sind, eine in der Leber vorkommende blutlösende Substanz, die ätherlöslich ist und hauptsächlich aus Ölsäure besteht, um das 40—50fache vermehrt ist.

Die Ölsäure und ungesättigte Fettsäuren überhaupt sind die im Organismus vorkommenden Stoffe, die blutlösend wirken. Da bei dem Abbau der Fettsäuren, wie wir in einem früheren Kapitel gesehen haben, Doppelbindungen vorübergehend entstehen, so werden alle die Faktoren, die das Auftreten und den Bestand der doppelten Bindung begünstigen, für eine Blutschädigung von Bedeutung sein können. Ein solcher Faktor ist das Toluylendiamin, ein zweiter, wie Joannowicz und Pick gezeigt haben, die Narkose.

Das Wesentliche in dem Kausalnexus ist noch unbekannt, und die Bedeutung des Wenigen, das wir wissen, wird dadurch eingeschränkt, daß die Ölsäure im Blutserum sehr viel schwächer hämolytisch wirkt als in einer physiologischen Kochsalzlösung und daß, wie Schmincke und Flury gesehen haben, bei einem lange Zeit mit Ölsäure gefütterten Hund die Erythrozyten eine erhöhte Resistenz gegen diesen Stoff annehmen.

H. Lüdke und L. Fejes[3]) haben in Darmbakterien hämolytisch wirkende Substanzen gefunden. Aus Typhus-, Paratyphus-, Ruhr- und Kolibazillen ließen sich diese Stoffe mit Alkohol und Äther extrahieren. Kolistämme, die aus kranken Därmen gezüchtet waren, hatten eine höhere hämolytische Wirkung. Auch gegenüber diesen Substanzen wirkte das Blutserum hemmend. Gleichwohl gelang es, durch Injektionen bei Kaninchen, Hunden und Affen Krankheitszustände zu erzeugen, die in ihren klinischen Symptomen und im Sektionsbefund der perniziösen Anämie entsprachen.

In neuerer Zeit ist die Kenntnis von der chemischen Genese und der enterogenen Entstehung schwerer Anämien durch Untersuchungen von R. Seyderhelm in außerordentlicher Weise gefördert worden. Seyderhelm hat die perniziöse Anämie der Pferde studiert, die in Süddeutschland, besonders in Lothringen, und in Frankreich in epide-

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 96. 252. 1909.
[2]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 7. 1909.
[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 109. 433. 1913.

mischer Verbreitung auftritt und der Anaemia Biermer des Menschen im Blutbild und in den Veränderungen der blutbildenden Gewebe völlig gleicht. Carré und Vallée[1]) hatten aus ihren Beobachtungen geschlossen, daß die Krankheit durch einen filtrierbaren, ultravisiblen Mikroorganismus, der im Blut, Harn und den Darmentleerungen, nicht aber im Speichel (Ostertag[2])) enthalten ist, auf gesunde Tiere durch intravenöse, subkutane und stomachale Einverleibung übertragen werden kann. K. R. Seyderhelm und R. Seyderhelm[3]) haben festgestellt, daß ein Mikroorganismus nicht in Frage kommt, sondern daß aus den im Magen des Pferdes schmarotzenden Gastrophiluslarven der Pferdebiesfliege (Oestrus equi) durch wäßerige Extraktion ein Stoff, genannt Östrin, zu gewinnen ist, der nach Injektion oder nach Resorption vom Magendarmkanal bei Pferd und Esel die perniziöse Anämie hervorruft. Durch Blut kranker Tiere kann die Krankheit auf gesunde Pferde übertragen werden. R. Seyderhelm[4]) hat das Östrin in bezug auf sein chemisches, physikalisches und toxikologisches Verhalten untersucht und gefunden, daß es thermostabil, in Wasser kolloidal löslich, löslich auch in 50 %igem Alkohol, unlöslich aber in Alkohol höherer Konzentration, Äther usw. ist. Für das Pferd ist das Östrin ganz außerordentlich toxisch; $^{8}/_{100}$ mg reichen aus, ein Pferd (Gewicht 400 kg) unter den Erscheinungen: allgemeine Erregung, Schweißausbruch, Diarrhöen, Dyspnoe, Lähmung der hinteren Extremitäten in wenigen Minuten zu töten. Für das Kaninchen (1 kg) ist eine weit höhere Dosis 0,4 mg notwendig. Das Östrin ist also für das Kilogramm Pferd 2000 mal giftiger als für das Kilogramm Kaninchen. Aus den Larven sind zwei verschiedene Fraktionen zu gewinnen, die eine Einwirkung auf das Blut haben, und zwar die alkohollösliche Fraktion, die aus seifenartigen Substanzen besteht, im Reagensglase die banale, durch Serum hemmbare Seifenhämolyse, im Tierversuch nur geringgradige sekundäre Anämie ohne extramedulläre Blutbildung macht, und die alkoholunlösliche Fraktion, das Östrin. Das Östrin löst rote Blutkörperchen nicht auf, macht aber, wiederholt injiziert, in wenigen Tagen bei Kaninchen eine Anämie, die durch Erhöhung des Färbeindex, Polychromasie, Anisocytose, Leukopenie, Verminderung der Blutplättchen, hochgradig myeloide Umwandlungen in Leber und Milz, Hämosiderose charakterisiert ist. Stoffe, die die gleiche Wirkung ausüben, konnte Seyderhelm[5]) aus dem Botriocephalus latus, der Taenia saginata, dem Pferdebandwurm, dem Spulwurm darstellen, aus dem bereits Flury[6]) früher einen nicht hämolytisch wirkenden giftigen Stoff dargestellt hatte. Auch in Bakterien hat Seyderhelm[7]) Anämie erzeugende Giftstoffe von dem gleichen physikalischen Verhalten gefunden.

---

[1]) Revue générale de méd. véterinaire. 9. 113. 1907 (zit. nach Seyderhelm).
[2]) Zeitschr. f. Infektionskrankheiten der Haustiere. 8. 1908 (zit. nach Seyderhelm).
[3]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 76. 149. 1914.
[4]) Ebenda. 82. 253. 1918.
[5]) Münch. tierärztliche Wochenschr. 1917. Nr. 29 u. 30.
[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 67. 275. 1912.
[7]) Persönliche Mitteilung.

Der Mechanismus der Östrinanämie ist sehr verwickelt und auch durch die Untersuchungen von Seyderhelm noch nicht aufgedeckt. Das Östrin wirkt nicht unmittelbar hämolytisch und es wirkt wohl auch nicht primär auf das hämatoblastische Gewebe.

Die Übertragung der Östrinanämie durch das Blut kranker Tiere ist keine Östrinwirkung. Das geht aus den quantitativen Verhältnissen hervor, da eine einmalige subkutane Injektion von 5 ccm Blut eines kranken Tieres genügt, um bei einem Kaninchen eine fortschreitende, zum Tode führende Anämie zu machen, ferner aus der Thermolabilität des im Blute enthaltenen Stoffes u. a. m. Es wäre verfrüht und gewagt, eine Theorie der Östrinanämie und ihrer Übertragung durch das Blut aufzustellen. Die Entdeckungen von Seyderhelm führen bislang nur zu der Vermutung, daß das Östrin die Entstehung eines anämisierenden Giftes auslöst, das auch im Blut enthalten ist.

Die glücklichen Untersuchungen Seyderhelms beweisen aber zwingend die enterogene Giftbildung und ihre Bedeutung für die Entstehung schwerer Anämien. Hier, wie auch in anderen Zusammenhängen erhebt sich das Bedenken, daß nicht alle Pferde, die Gastrophiluslarven im Magen haben, an Anämie erkranken, wie auch Botriocephalusträger und Achyliker von der Blutkrankheit verschont bleiben. Dieser Einwand ist weder hier noch in irgend einem andern Falle der Ausdruck einer fruchtbaren Kritik. Es gibt viele Möglichkeiten, die diesem Einwand entgegengehalten werden können, die ihm an Banalität durchaus ebenbürtig sind und nicht weiter besprochen zu werden brauchen.

Der Stoffwechsel bei Blutkrankheiten.

Bei allen Blutkrankheiten ist durch die Verminderung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff aufzunehmen, herabgesetzt. Da der Sauerstoff für die Verbrennungen im Organismus gebraucht wird, so ist es von ebenso großem klinischen Interesse wie prinzipieller Bedeutung, zu sehen, wie sich bei Blutkrankheiten die Verbrennungen verhalten. Werden die Oxydationen, wie man das früher annahm, von der Menge des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs geregelt, so müßte bei diesen Krankheiten ein starkes Darniederliegen der Oxydationen die Folge sein.

Ältere Untersuchungen an Tieren haben ergeben, daß größere Blutverluste auf die Verbrennungen ohne wesentlichen Einfluß sind. Fr. Kraus und Chvostek[1]) haben bei Blutkranken nach der Methode von Zuntz-Geppert den respiratorischen Stoffwechsel untersucht und bei Chlorose einen Sauerstoffverbrauch von 3,70—4,00 ccm, eine Kohlensäureabgabe von 5,11—5,48 ccm pro Kilogramm und Minute gefunden. Bei perniziöser Anämie waren die Werte 3,22 ccm O_2, 4,53 ccm CO_2; Werte der gleichen Größe, wie sie in der Nähe der oberen physiologischen Grenze liegen, erhielten sie bei Patienten mit sekundärer Anämie und

[1]) Wien. med. Wochenschr. 1891. Nr. 32; Zeitschr. f. klin. Med. 22. 449, 573. 1893.

mit Leukämie. Magnus-Levy [1]) sah bei schwerer sekundärer Anämie während der Krankheit dasselbe Verhalten des Gaswechsels wie nach der Besserung. Etwas höhere Werte, die von Bohland [2]), Meyer [3]) und Engel [4]) gefunden wurden, sind wohl durch die forcierte Respiration der Blutarmen, ihre größere Erregbarkeit und Unruhe zu erklären.

Ganz sicher ist, daß trotz der Hämoglobinverminderung eine Herabsetzung der Oxydationen nicht besteht. Und daraus folgt die wichtige Erkenntnis, daß die Zellen es sind, die die Intensität der Verbrennungen bestimmen, und daß auch bei schweren Anämien für den Zustand der Körperruhe hinreichend Sauerstoff vorhanden ist, dessen Menge im Blute des Normalen den Ruhebedarf weit übersteigt.

Bei Muskelarbeit steigen die Verbrennungen. Der erhöhte Sauerstoffbedarf und die Beseitigung der in vermehrter Menge gebildeten Kohlensäure bedingen eine häufigere Herzkontraktion oder ein größeres Schlagvolumen und eine schnellere und tiefere Atmung. Diese Veränderungen von Kreislauf und Atmung treten bei den Blutarmen früher ein als bei den Gesunden. Auch bei den Anämischen tritt, wie Kraus festgestellt hat, bei Arbeit eine beträchtliche Steigerung der Verbrennungen auf, die aber nicht ganz so groß werden wie bei Normalen. Bei diesen Versuchen hat Kraus auch ein Sinken des respiratorischen Quotienten gefunden, also eine geringere CO_2-Ausscheidung, als dem O_2-Verbrauch entspricht, ein Zeichen, daß die CO_2-Eliminierung behindert ist, oder daß die Verbrennungen nicht zu Ende gehen. Diese Ermüdungserscheinungen zeigen also die Blutarmen schon bei geringen körperlichen Leistungen.

In einem Fall von chronischer Leukämie hat Meyer den sehr hohen O_2-Verbrauch von 7,9 ccm beobachtet. Magnus-Levy sah bei einem Leukämischen einen O_2-Wert von 5,18. E. Grafe [5]) hat bei Leukämie gleichfalls erhebliche Steigerung der Verbrennungen (bis um 100%) gefunden und festgestellt, daß das leukämische Blut eine sehr gesteigerte Sauerstoffzehrung hat.

Über den Eiweißstoffwechsel bei Blutkranken hat Noorden [6]) Untersuchungen angestellt, mit dem auch später bestätigten Ergebnis, daß bei der perniziösen Anämie ein pathologischer Eiweißzerfall nicht besteht. Auch bei perniziöser Anämie ist mit einer, die Grenzen der Norm nicht überschreitenden Zufuhr von Eiweiß und Calorien Stickstoffgleichgewicht zu erzielen; nur anfallsweise [7]) tritt im Verlaufe dieser Krankheit mit einem plötzlichen erheblichen Sinken der Erythrozytenzahl eine starke Steigerung der Stickstoffausscheidung ein. Bei der Botriocephalusanämie scheinen Stickstoffverluste vorzukommen.

Bei der Chlorose wird der Eiweißbestand nicht angegriffen, desgleichen nicht bei der chronischen Leukämie. Bei drei Fällen von akuter Leuk-

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1895. Nr. 30.
[2]) Ibid. 1891. Nr. 18.
[3]) I.-D. Bonn 1892.
[4]) Pester med.-chir. Presse 48. 261. 1912.
[5]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 102. 406. 1911.
[6]) Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.
[7]) Wien. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 26.

ämie hat Magnus-Levy ganz ausserordentlich hohe Stickstoffverluste beobachtet, die 40 g N = 250 g Eiweiß pro die überstiegen. Da der Muskel etwa 25% Eiweiß enthält, so entspricht einem täglichen Eiweißverlust von 250 g die Vernichtung von 1 kg Muskelfleisch.

Vierzehntes Kapitel.

Hämoglobin. Porphyrine. Gallenfarbstoff. Urobilinogen und Urobiline.

Chemie des Hämoglobins.

Mit der Feststellung, daß der Organismus mit anorganischem Eisen das Hämoglobinmolekül aufzubauen vermag, ist noch nicht entschieden, daß das Tier die Synthese des Hämoglobins aus den Elementen oder aus kleineren Komplexen ausführen kann. Wenn wie bei der Chlorose die Hämoglobinbildung mangelhaft ist, so kann der Fehler auch an anderem Baumaterial oder anderen chemischen Prozessen liegen als an dem Vorrat an Eisen und an der Möglichkeit seiner Verarbeitung. Wir müssen also versuchen über die Zusammensetzung und die Entstehung des Hämoglobins Klarheit zu gewinnen.

Das Hämoglobin besteht aus dem eisenhaltigen Hämochromogen und dem eisenfreien Globin, einem globulinartigen Eiweißkörper von basischem Charakter und einem höheren Gehalt an Histidin,

```
CH ---NH\
‖         >CH
C- ---N//
|
CH2·CH·COOH
     |
     NH2
```

Histidin

als in anderen Eiweißkörpern gefunden wird.

Über den Bau des großen Hämochromogenmoleküls herrscht noch keine völlige Klarheit; den Untersuchungen von W. Küster[1]), Willstätter[2]), H. Fischer[3]) verdanken wir eine Erweiterung des Wissens, zu dem Nencki[4]) und seine Schule den Grundstein gelegt hat.

Für die Analyse der Spaltstücke des Hämochromogens ist das Hämin Ausgangsmaterial, das salzsaure Salz des Hämatins, das sehr unlöslich ist und sich aus heißem Eisessig in schönen schwarzblauen Krystallen

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 165. 1910; 66. 232. 1910; 82. 463. 1912; 71. 100. 1911.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42. 3985. 1908; Zeitschr. f. physiol. Chem. 87. 423. 1913.

[3]) Zusammenfassung in Ergebn. d. Physiol. 15. 185. 1916 (Literatur).

[4]) Nencki u. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. 30. 384. 1900; 43. 11. 1904; Berl. Ber. 34. 997. 1901.

abscheidet, den Teichmannschen Krystallen, die bekanntlich zum mikroskopischen Nachweis von Blut verwandt werden.

Aus dem Hämin haben M. Nencki und J. Zaleski das Hämopyrrol gewonnen, das Piloty[1]) durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure und nachfolgender fraktionierter Destillation in größeren Mengen dargestellt und als Dimethyläthylpyrrol folgender Konstitution erkannt hat.

$$\begin{array}{ccc} HC & — & CH \\ \| & & \| \\ HC & & CH \\ & \diagdown\diagup & \\ & NH & \end{array} \qquad \begin{array}{ccc} CH_3\cdot C & — & C\cdot C_2H_5 \\ \| & & \| \\ HC & & C\cdot CH_3 \\ & \diagdown\diagup & \\ & NH & \end{array}$$

Pyrrol — Dimethyläthylpyrrol

Als weitere wichtige Bausteine hat man aus dem Hämin die Phonopyrrolcarbonsäure (Piloty, Küster[2]))

$$\begin{array}{ccc} CH_3\cdot C & — & C\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot COOH \\ \| & & \| \\ CH_3\cdot C & & CH \\ & \diagdown\diagup & \\ & NH & \end{array}$$

und die isomere Isophonopyrrolcarbonsäure

$$\begin{array}{ccc} CH_3\cdot C & — & C\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot COOH \\ \| & & \| \\ HC & & C\cdot CH_3 \\ & \diagdown\diagup & \\ & NH & \end{array}$$

also zwei Dimethylpyrrolpropionsäuren isoliert.

Ein Molekül Hämin enthält zwei Hämopyrrole und, wie Küster[3]) gezeigt hat, zwei Moleküle Hämopyrrolcarbonsäure. Küster hat beim Abbau für je ein Molekül Hämin zwei Moleküle Hämatinsäure gewonnen, deren Zusammenhang mit der Hämopyrrolcarbonsäure aus folgenden Formeln hervorgeht:

$$\begin{array}{ccc} CH_3\cdot C & = & C\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot COOH \\ | & & | \\ COOH & & COOH \end{array}$$

Dreibasische Hämatinsäure

$$\begin{array}{ccc} CH_3\cdot C & = & C\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot COOH \\ | & & | \\ OC & & CO \\ & \diagdown\diagup & \\ & O & \end{array}$$

Inneres Anhydrid derselben

$$\begin{array}{ccc} CH_3\cdot C & = & C\cdot CH_2\cdot CH_2\cdot COOH \\ | & & | \\ OC & & CO \\ & \diagdown\diagup & \\ & NH & \end{array}$$

Imid derselben

---

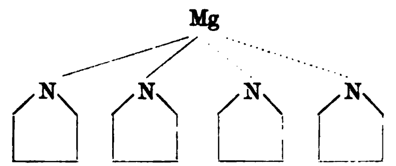
[1]) Annal. d. Chem. 366. 237. 1909; Piloty u. Quitmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42. 4693. 1909.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. 164. 1909

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. 164. 1909.

Das Imid entsteht aus der Hämopyrrolcarbonsäure durch Oxydation und Absprengung einer Methylgruppe.

Durch diese beiden Säuremoleküle besitzt das Hämochromogen zwei Carboxylgruppen wie das Chlorophyll (Willstätter[1]). Im Chlorophyll, das dem Hämochromogen nahe verwandt ist, das ein auch aus Blutfarbstoff darstellbares hochmolekulares Produkt, das Ätioporphyrin, beim tieferen Abbau wie das Hämin Hämopyrrol und Hämatinsäuren liefert, steht an Stelle des Eisens Magnesium (Willstätter), an das mit zwei Haupt- und zwei Nebenvalenzen Pyrrolstickstoffe gebunden sind.



Die Beständigkeit des Hämineisens gegen Alkalien und Säuren und die Analogie mit dem Chlorophyll führen dazu, dem Eisen denselben Platz am N, an Stelle von Imidwasserstoffen, anzuweisen.

Da das Eisen aus dem Molekül abgespalten werden kann, ohne daß das Ganze zerfällt, müssen die vier Pyrrolkomplexe auch untereinander zusammenhängen.

Von Küster, Willstätter und H. Fischer sind für das Hämin Formelbilder aufgestellt worden. Die Formel von Fischer hat folgendes Aussehen:

```
CH2=CH—C — C—CH3          CH3—C— C—CH=CH2
        |   ||                ||  ||
        C   C     FeCl        C   C
          N                     N
  HC          C=======C              CH
          N                     N
        C   C             C   C   C
        |   |                 |   |
COOH—H2C—H2C—C===C—CH3    CH3—C===C—CH2—CH2—COOH
```

Hämin $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$

Das Wesentliche in dieser Formel ist, daß je ein Hämopyrrol und eine Pyrrolcarbonsäure aneinander gebunden sind und eine Hälfte des Moleküls bilden. Die beiden Hälften sind durch eine C = C-Brücke (Willstätter) aneinandergekettet und stehen außerdem noch durch die Eisen-Stickstoffbindung (— Hauptvalenzen ····· Nebenvalenzen) in einer zweiten Verknüpfung.

Die charakteristischen Bausteine dieses Körpers sind die Pyrrol-

[1]) Willstätter und Stoll, Untersuchungen über Chlorophyll; Methoden und Ergebnisse. Berlin 1913.

derivate, von denen uns eines das Prolin (α-Pyrrolidincarbonsäure) bereits als Bestandteil vieler Eiweißkörper begegnet ist.

H_2C — CH_2
H_2C CH—$COOH$
NH

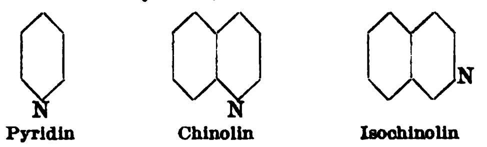
Prolin

Die Pyrrolgruppe, kondensiert mit dem Benzolring, fanden wir auch im Tryptophan, das bei der Destillation die für Pyrrol charakteristische Reaktion, Rötung eines mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspanes, gibt.

H
C
HC C — $C \cdot CH_2$—$CH(NH_2) \cdot COOH$
HC C CH
C NH
H

Tryptophan

Wir wissen aber bereits durch die Ergebnisse der Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel, insbesondere aus der Unmöglichkeit der Ernährung mit Gelatine, der das Tryptophan, Tyrosin und Cystin fehlen, und mit Zeïn, einem tryptophanfreien Eiweißkörper aus Mais (Osborne und Mendel [1])), daß der tierische Organismus nicht imstande ist, Tryptophan und vermutlich den Pyrrolkern überhaupt selbst zu bilden. In den Pflanzen aber entstehen heterocyclische Verbindungen (aus verschiedenartigen Atomen gebildete Ringe) vielfach und in großer Mannigfaltigkeit. Vom Pyridin, Chinolin und Isochinolin leiten sich



Pyridin Chinolin Isochinolin

viele Alkaloide ab. Zweifellos entstehen diese Ringe aus Aminosäuren. Aus der Glutaminsäure bildet sich

$H_2C \cdot CH_2$
$HOOC$ $CH \cdot COOH$
NH_2

wie man bei dieser Schreibweise der Formel sieht, leicht unter H_2O-Abspaltung der Ringschluß, ein Pyrrol. Auch den Indolring kann man sich aus einer Aminosäure, dem Phenylalanin, ableiten, bezw. aus dem nach CO_2-Abspaltung restierenden Phenyläthylamin.

—CH_2
$CH \cdot COOH$
NH_2

[1]) Journ. of biol. Chem. 17. 325. 1914.

Das Chinolin kann aber auf diese Weise nicht entstanden sein, da eine Phenylaminobuttersäure in keinem Eiweißkörper vorkommt. Untersuchungen von Pictet und Sprengler[1]) haben aber gezeigt, daß man im Reagensglase eine Chinolinringbildung durch die Anlagerung von Formaldehyd an die Aminogruppe des Phenylalanins herbeiführen kann. Da der Formaldehyd von der Pflanze im Licht aus Kohlensäure gebildet wird, so ist ein solcher Entstehungsmodus nicht unwahrscheinlich. Schwieriger ist die Vorstellung, daß im Körper des Tieres die Chinolinbildung mit Hilfe des Formaldehyds vor sich geht. Ein Chinolinderivat, die Kynurensäure, eine α-Oxy-β-chinolincarbonsäure, ist nämlich ein konstanter Bestandteil des Hundeharns.

·OH
—COOH
N

Kynurensäure

Nach Ellinger[2]) führt Tryptophanfütterung beim Hund zu einer Vermehrung der Kynurensäureausscheidung. Ellinger denkt sich den Vorgang so, daß sich zuerst Indolessigsäure bildet, daß sich dann der Pyrrolring öffnet und das benachbarte C-Atom der Seitenkette aufnimmt.

$\cdot CH_2$ / $CH(NH_2)$ / $COOH$ / N — Tryptophan

$\cdot CH_2 \cdot COOH$ / N — Indolessigsäure

OH / C / C—COOH / C / N — Kynurensäure

Die Bildung der Kynurensäure ist die einzige Synthese einer heterocyclischen Verbindung, die im Tierkörper erfolgt.

Wenn also das Tier die heterocyclischen Komplexe aus der Pflanzenwelt nimmt, so muß die Hämochromogensynthese ebenso wie von der Menge des Eisens auch von der Zahl der zur Verfügung stehenden Pyrrolkerne abhängen. Im Chlorophyll werden diese Kerne in einer für die Blutfarbstoffbildung besonders günstigen Form geboten. Die Verordnung grüner Gemüse bei Bleichsucht ist gewiß nicht nur wegen des Eisengehaltes, sondern auch mit Rücksicht auf die andern wichtigen Bausteine des Hämochromogenmoleküls bedeutungsvoll.

Hämoglobin und Sauerstoff. Oxyhämoglobin. Methämoglobin.

Das Hämoglobin hat die Fähigkeit Sauerstoff aufzunehmen und zu übertragen. Die gleiche Eigenschaft kommt dem Hämochromogen zu. Spaltet man aber aus diesem das Eisen ab, so ist damit die Funktion

[1]) Berl. Ber. 44. 2030; s. auch J. Wellisch, Biochem. Zeitschr. 49. 173. 1913.
[2]) Berl. Ber. 39. 2517. 1906.

der Sauerstoffübertragung verloren. Das Eisen ist also im Hämoglobin das Wirksame, und es ist wichtig, daß auch in respiratorischen Farbstoffen wirbelloser Tiere Eisen, in dem Hämocyanin der Mollusken und Crustaceen Kupfer gefunden wird. Die beiden Metalle, denen im Tierreich die Funktion der Sauerstoffübertragung zukommt, haben die Eigenschaft in Oxydationsstufen verschiedener Wertigkeit, als Oxydule und Oxyde, aufzutreten.

Das Hämin und seine Base, das Hämatin, enthält dreiwertiges Eisen [1]). Durch Reduktionsmittel der mannigfachsten Art entsteht Hämochromogen, das Hoppe-Seyler stets als eine Ferroverbindung aufgefaßt hat. Die gleiche Wirkung der verschiedenartigsten Reduktionsmittel spricht dafür, daß die Reduktion am Eisen eintritt. Im Hämochromogen ist also eine Valenz des Eisens frei, die im Hämatin mit der Gruppe OH gesättigt ist. An der freien Gruppe des Hämochromogeneisens kann ein Molekül Gas gebunden werden.

Dasselbe Verhältnis gilt für das Hämoglobin, so daß durch Anlagerung eines Moleküls Sauerstoff Oxyhämoglobin, Hämoglobinperoxyd, entsteht.

$$R > Fe + O_2 = R > Fe \,\ldots\, O_2.$$

Da diese Reaktion reversibel ist, so sollte sie richtiger an Stelle des Gleichheitszeichens das Zeichen $\leftrightarrows$ haben. Das Oxyhämoglobin ist also kein oxydiertes Hämoglobin. Ein irreversibel oder schwer reversibel oxydiertes Hämoglobin, das Methämoglobin, entsteht durch Übergang des zweiwertigen Eisens in dreiwertiges. Das Methämoglobin enthält also Hämin bezw. Hämatin, während das Hämoglobin als Farbkomponente Hämochromogen besitzt. Es ist:

$$\text{Hämoglobin} = \text{Globin} + \underset{R > Fe}{\text{Hämochromogen}}$$

$$\text{Oxyhämoglobin} = \text{Globin} + \underset{R > Fe \,\ldots\, O_2}{\text{Hämochromogenperoxyd}}$$

$$\text{Methämoglobin} = \text{Globin} + \underset{R > Fe - OH}{\text{Hämatin}}$$

Aus der Formel geht hervor, daß das Methämoglobin als beständige Ferriverbindung in bezug auf Sauerstoffübertragung unwirksam sein muß.

Die Methämoglobinbildung ist bekanntlich ein klinisch sehr bedeutungsvolles Ereignis. Durch medikamentöse und gewerbliche Vergiftungen, insbesondere durch Anilin und seine Derivate, zu denen eine Reihe der gebräuchlichen Antipyretika gehören, durch Nitrite (Sprenggase) geht die Umwandlung des Blutfarbstoffes vor sich, durch die das Blut eine rotbraune bis kaffeebraune Farbe und den bei der spektroskopischen Untersuchung sichtbaren charakteristischen Streifen im Rot erhält. Der Auffassung, daß das Methämoglobin ein Oxydationsprodukt des Hämoglobins ist, scheint zu widersprechen, daß auch reduzierende Agenzien Methämoglobin erzeugen. W. Heubner [2]) hat gezeigt, daß

[1]) Küster, Zeitschr. f. physiol. Chem. 66. 232. 1910; 71. 100. 1911.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 72. 241. 1913.

reduzierende Stoffe (Phenolderivate) nur bei Gegenwart von Sauerstoff wirken, und zwar so, daß z. B. aus dem Hydrochinon Chinon, ein energisches Oxydationsmittel, entsteht, das Hämoglobin zu Methämoglobin oxydiert und selbst wieder zu Hydrochinon reduziert wird.

$$2\,HO\langle\quad\rangle OH + O_2 = 2\,O\langle\quad\rangle{=}O + 2\,H_2O$$

Hydrochinon — Chinon

$$O{=}\langle\quad\rangle{=}O + 2\,(Hb < Fe\quad) + 2\,H_2O = HO\langle\quad\rangle OH + 2\,(Hb < Fe-OH)$$

Durch diese Regeneration erklärt es sich, daß nicht nur die dem Reduktionsmittel äquivalente Menge Hämoglobin, sondern ein Vielfaches derselben oxydiert wird, also eine katalytische Wirkung eintritt.

Der Übergang von Oxyhämoglobin in Methämoglobin durch Oxydationsmittel findet in der Weise statt, daß der locker gebundene molekulare Sauerstoff abgespalten und die freie Valenz durch den Sauerstoff des Oxydationsmittels, dessen Reduktion erfolgt, gesättigt wird. Dieses Prinzip liegt der quantitativen Bestimmungsmethode des Blutsauerstoffs nach Haldane [1]) zugrunde, bei welcher Kaliumferricyanid als oxydierendes Agens dient.

Hoppe-Seyler [2]) hat gefunden, daß Methämoglobinbildung durch ein mit Wasserstoff beladenes Palladiumblech bewirkt wird, also durch ein stark reduzierendes Agens. Hierbei wird Wasserstoff durch die Hälfte des Sauerstoffs des Oxyhämoglobins oxydiert, mit der zweiten Hälfte geschieht die Oxydation des Hämoglobineisens.

$$Hb \cdots O_2 + 3\,H = Hb - OH + H_2O$$

Diese Reaktion ist ein Beispiel für die Wirkung eines Peroxyds. Das die Reaktion einleitende, daher Induktor genannte Hämoglobin (A) verbindet sich mit molekularem Sauerstoff (dem Aktor) zu einem Peroxyd.

$$A + O_2 \rightleftarrows A\langle{}^{O}_{O}$$

Die Peroxyde von dem Typus $A\langle{}^{O}_{O}|$ werden von Engler [3]) Moloxyde genannt.

Die Oxydation eines zweiten Körpers B (des Akzeptors), der durch Sauerstoff allein nicht angreifbar ist, erfolgt mit Hilfe des Peroxyds in einer gekoppelten Reaktion, d. h. unter primärer Reduktion des Peroxyds und Oxydation des Akzeptors.

$$A\langle{}^{O}_{O}| + B = AO + BO$$

[1]) Journ. of Physiol. 22. 298. 1897; 25. 295. 1900.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 2. 149.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 59. 335. 1908.

Sind aber Induktor und Akzeptor die gleiche Substanz, wie es bei dem Hämoglobin der Fall sein kann, so kommt es nach der Gleichung

$$A\left\langle\begin{matrix}O\\|\\O\end{matrix}\right. + A = 2\,AO$$

zu einer Autoxydation. W. Küster meint, daß eine solche Reaktion bei einem Teil des Hämoglobins im Organismus ständig vor sich gehe. Vielleicht ist der physiologische Bluntuntergang, der täglich ungefähr 12 g Hämoglobin beträgt, die Folge dieser Autoxydation.

Bei einer Methämoglobinämie können kleine Mengen Methämoglobin durch reduzierende Prozesse zurückverwandelt werden. Bei vorgeschrittenen Prozessen kommt es zum Untergang der Erythrozyten, Ausscheidung des Methämoglobins in den Harn, schweren Allgemeinerscheinungen und Nierenschädigungen.

Die Reduktionsvorgänge, die aus dem dreiwertigen Eisen den Ferrozustand machen, sind aber besonders interessant, weil wir, wie W. Heubner [1]) bemerkt, in unserer Nahrung hauptsächlich Ferriverbindungen aufnehmen, aber in dem Hämoglobinmolekül Ferroeisen haben. M. B. Schmidt [2]) hat anämische Mäuse mit Ferrum oxydatum saccharatum geheilt. In der Therapie aber wird von alters her mit Vorliebe zweiwertiges Eisen oder metallisches Eisen angewandt, aus dem bei der Oxydation zuerst Ferrosalze werden. Wenn also zu der normalen Hämoglobinbildung ein Reduktionsprozeß des Eisens gehört, so kann es gewiß krankhafte Veränderungen im Organismus geben, bei denen diese Reduktion geschädigt ist. W. Heubner meint, daß vielleicht der Chlorose ein solcher Defekt zugrunde liegen könnte. Nach Untersuchungen von Harris und Creighton [3]) ist überlebende Katzenleber imstande, ferri zu ferro zu reduzieren.

Hämatoidin. Hämatome. Hämochromatose.

Von Virchow ist zuerst ein in orangefarbigen rhombischen Tafeln krystallisierender Farbstoff beschrieben worden, der in alten Blutergüssen, in Cystenflüssigkeiten und hämorrhagischen Infarkten, gelegentlich im Sputum und selten in Harnsedimenten auftritt, das Hämatoidin. Es stammt sicher vom Blutfarbstoff ab, ist eisenfrei und vielleicht dem Bilirubin verwandt. Es gibt wie dieses die Gmelinsche Reaktion (s. unten). Genaueres über seinen chemischen Bau ist nicht bekannt.

Das Wesen der Gmelinschen Gallenfarbstoffreaktion ist eine Oxydation. Daß aus dem Blutfarbstoff oxydable Stoffe entstehen, lehrt eine alltägliche Erfahrung, die Verfärbung unter der Haut gelegener Blutergüsse, bei der die Farbfolge dieselbe ist, wie bei der Oxydation von Gallenfarbstoff mit Salpetersäure. Sicherlich wird die Umfärbung der Hämatome durch Oxydationsfermente (Oxydasen) bewerkstelligt, die auch bei der Entstehung des Hautpigments wirksam sind. Interessant

[1]) Therapeut. Monatsh. 26. 44. 1912.
[2]) Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. 15. 91. 1912.
[3]) Biochem. Journ. 6. 429. 1912.

ist, daß die Konjunktiva weder unter normalen noch unter pathologischen Verhältnissen Pigment aufweist, und in ihr gelegene Blutergüsse bis zu ihrer Resorption die unveränderte frische rote Blutfarbe zeigen. Man muß daraus schließen, daß in der Konjunktiva oxydierende Fermente fehlen; eine experimentelle Prüfung dieser Frage steht noch aus.

Die Farbenveränderung der Hämatome stellt die ersten Anfänge, das Hämatoidin, eine sehr vorgeschrittene, vielleicht letzte Stufe des Blutabbaus dar. Dazwischen gibt es eine sehr grosse Reihe von Übergängen, innerhalb deren eine wichtige Grenze der Austritt des Eisens darstellt. Eine besondere Form der Hämosiderosis ist der von Recklinghausen beschriebene Zustand der Hämochromatose[1]), in dem sich eisenhaltiges Pigment in großen Mengen innerhalb der Drüsenzellen, eisenfreier Farbstoff in den glatten Muskelfasern des Magendarmkanals, der Blutgefäße und des Urogenitaltraktus findet. In einem beträchtlichen Teil der (seltenen) Fälle von Hämochromatose tritt Diabetes auf (Bronzediabetes), der die Folge sklerotischer Prozesse im Pankreas sein dürfte. Die Genese dieser eigenartigen Störung ist völlig unklar.

Porphyrine. Porphyrinurien. Phothosensibilisierung durch Porphyrine.

Nencki[2]) verdanken wir die wichtige Feststellung, daß durch Einwirkung mit Bromwasserstoffsäure gesättigten Eisessigs (also eines energischen Reduktionsmittels) auf Hämin das Hämatoporphyrin entsteht, dessen Bruttoformel $C_{34}H_{35}O_6N_4$ ist. In dem Molekül fehlt also das Eisen. Der Ring der vier Pyrrole ist erhalten. An den N der Pyrrole ist an Stelle des Eisens H (Imidwasserstoff) getreten, wodurch die Verbindung einen mehr basischen Charakter bekommt. Das Hämatoporphyrin, das leicht in schön krystallinischer Form erhalten werden kann, ist intensiv gefärbt, in alkoholischer Lösung von schöner Purpurfarbe; es hat ein sehr charakteristisches Spektrum; die vier Absorptionsstreifen, die es in alkalischer Lösung aufweist, machen seine Erkennung leicht. Es gibt die Gmelinsche Reaktion. Aus Hämatoporphyrin erhält man durch weitere Reduktion (Zaleski) einen Körper von ganz ähnlicher Farbe und fast gleichem Absorptionsspektrum, das Mesoporphyrin, das Zaleski auch unmittelbar aus Hämin durch Behandlung mit Jodwasserstoff und Jodphosphonium dargestellt hat ($C_{34}H_{38}O_4N_4$). Durch weitere Reduktion hat Hans Fischer[3]) einen farblosen Körper erhalten, das Porphyrinogen $C_{34}H_{42}O_4N_4$. Bei dieser letzten Reduktion wird nach Fischer H an die Methylenbindungen angelagert, die in α-Stellung an den Pyrrolkernen stehen und für die Entstehung der Farbe im Molekül des Porphyrins (H. Fischer) und somit auch für die Blutfarbe eine große Bedeutung haben.

---

[1]) O. Roth, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 117. 224. 1916.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 24. 442.
[3]) Ergebn. d. Physiol. 15. 185. 1916.

Aus dem Chlorophyll ist das Phylloporphyrin $C_{34}H_{38}O_2N_4$ dargestellt worden, aus Blutfarbstoff und Chlorophyll das Ätioporphyrin ($C_{31}H_{36}N_4$).

Hämatoporphyrin oder, wie man mit H. Fischer richtiger sagen muß, ein Porphyrin kommt in ganz kleinen Mengen in normalem Harn vor. Akute Porphyrinurie unbekannter Ätiologie, einsetzend mit Leibschmerzen und unter dem Bilde einer Vergiftung verlaufend, ist 14mal beschrieben worden; 5 Fälle endeten tödlich.

Nach dem Gebrauch von Sulfonal und Trional, auch nach Veronal ist akute Porphyrinurie nicht selten, besonders in Irrenanstalten, gesehen worden. Die Erkrankung beginnt mit schmerzhaften Darmspasmen und Erbrechen, es kommt zu Sensibilitätsstörungen und Paresen, gelegentlich sogar zu aufsteigender Paralyse. Fast immer bestehen Nierenveränderungen. Eine große Zahl der Erkrankungen führt zum Tode. Das Zustandekommen dieser Vergiftung ist ganz unklar; experimentell konnte sie Neubauer [1]) bei Kaninchen, nicht aber bei Hunden erzeugen.

Pal [2]) hat bei einem Manne, der früher Malaria hatte, einen nach starker Abkühlung auftretende paroxysmale Porphyrinurie beschrieben, die in ihrer Ätiologie an das Schwarzwasserfieber erinnert. Nicht selten tritt bei Bleivergiftung Porphyrinausscheidung ein. Jüngst sind zwei Fälle mitgeteilt worden, in denen im Verlauf eines Typhus abdominalis Porphyrinurie auftrat, in dem einen Falle [3]), der gleichzeitig eine Amaurose aufwies, nach einer Dosis von 0,5 g Veronal. Beide Fälle [4]) verliefen tödlich. Von ungünstiger Prognose ist auch die seltene familiäre Porphyrinurie, die mit Krämpfen und akuter Polyneuritis einhergeht [5]).

Vielen der mitgeteilten Beobachtungen sind also eine Störung im Hämoglobinabbau und schwere nervöse Erscheinungen gemeinsam.

Eine bei Tieren bereits länger gekannte kongenitale Affektion, die mit starker durch Porphyrinablagerung bedingter mahagonibrauner Verfärbung der Knochen und Zähne und Porphyrinurie einhergeht und als Osteohämochromatose bezeichnet wird, ist jüngst auch beim Menschen beobachtet und von Günther [6]), und mit Sektionsbefund und chemisch-spektroskopischer Untersuchung des in den Knochen befindlichen Farbstoffs von Hegler, Fränkel und Schumm [7]) beschrieben worden. Die Patienten, ein Mann von 18 Jahren und eine Frau, die beide eine starke Behaarung und einen erheblichen Bartwuchs hatten, zeigten Pigmentierungen in Gesicht und Händen. Schon früher sind Fälle dieser Art beobachtet, aber nicht richtig gedeutet worden. So hat Mosler eine solche Erkrankung wegen gleichzeitig bestehender ulzeröser Prozesse an Händen und Gesicht als Lepra angesehen.

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 43. 456. 1900.
[2]) Zentralbl. f. inn. Med. 24. 601. 1903.
[3]) E. Heinecke, I. D. Göttingen 1912.
[4]) V. Arnold, Zeitschr. f. physiol. Chem. 82. 172. 1912.
[5]) F. Lewellys Bakker and W. L. Estes, Journ. of the Amer. med. Assoc. 59. 718. 1912.
[6]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 105. 89. 1912.
[7]) Deutsch. med. Wochenschr. 1913. 842.

Diese Hautveränderungen, die mit Blasenbildung beginnen, zu oberflächlichen Geschwüren und tiefgreifenden Zerstörungen an allen von Kleidung unbedeckten Stellen führen, stehen mit einer wichtigen Eigenschaft des Porphyrins in Zusammenhang.

Tappeiner[1]) verdanken wir die Kenntnis der Wirkung fluorescierender Stoffe im Licht. Fluorescierende Stoffe, zu denen auch das Hämatoporphyrin gehört, sind solche, die unter dem Einfluß des einfallenden Lichtes selbstleuchtend werden, indem sie das einfallende erregende Licht absorbieren und in ein Licht anderer Brechbarkeit umwandeln. Nach der Stokesschen Regel, die aber keine allgemeine Gültigkeit hat und besonders bei stark gefärbten Stoffen nicht stimmt, ist das Fluorescenzlicht von größerer Brechbarkeit, also kürzerer Welle als das erregende. Die Fluorescenz ist wie die Farbe an bestimmte Konstitutionen gebunden, für die sich Gesetzmäßigkeiten haben finden lassen[2]). Für uns genügt zu wissen, daß von den organischen Stoffen ausschließlich cyclische, zu denen auch der Pyrrolring gehört, die Eigenschaft der Fluorescenz vermitteln, wenn andere geeignete Gruppen (von Kaufmann[2]) Fluorogene genannt) angelagert sind, zu denen auch die Äthylenbindung ($>C=C<$) gehört, deren Bedeutung für die Farbe des Porphyrinmoleküls wir schon kennen gelernt haben.

Tappeiner und Jodlbauer und ihre Mitarbeiter haben den Einfluß fluorescierender Stoffe auf Fermente, Einzeller und höhere Tiere untersucht und im Lichte starke Wirkungen festgestellt. Im Tier und Pflanzenreich sind fluorescierende Stoffe weit verbreitet. Die Bekanntschaft mit ihrer photodynamischen Wirksamkeit hat besonders Hausmann[3]) vermittelt. Von großer Wichtigkeit sind seine Untersuchungen über die sensibilisierenden Eigenschaften des Hämatoporphyrins. Nach Injektion einer Lösung dieses Stoffes tritt bei weißen Mäusen, schwächer bei grauen und gar nicht bei schwarzen, ein in Lichtscheu, Hautjucken, Rötung der Haut, Ödembildung, wütendem Beißen und Kratzen und großer Unruhe bestehender Krankheitszustand ein, der zum Tode führt, bei rechtzeitigem Unterbrechen des Versuches und Verbringen der Tiere ins Dunkle aber wie mit einem Schlage verschwindet. Setzt man die Tiere häufiger und immer nur kürzere Zeit dem Lichte aus, so entsteht eine chronische Form der Erkrankung, die mit Enthaarung, Thrombose der Ohrvenen und trockener Nekrose der Ohren einhergeht.

Die Beziehungen dieser Beobachtungen zu den Hautveränderungen bei der Osteohämochromatose sind unverkennbar. Die gleichen Hautprozesse entstehen unter dem Einfluß des Lichts bei der Hydroea aestivalis, bei der Ehrmann[4]) im akuten Stadium Hämatoporphyrin im Harn gefunden hat. Erzeugt man bei Kaninchen durch Sulfonal Hämatoporphyrinurie, so wird das Integument lichtempfindlich[5]).

---

[1]) Ergebn. d. Physiol. VIII. 698. 1909 (Literatur).
[2]) H. Kaufmann, Die Beziehungen zwischen Fluorescenz und chemischer Konstitution. Stuttgart 1906, bei Ferd. Enke.
[3]) Biochem. Zeitschr. 30. 276. 1911.
Arch. f. Dermat. 97. 83. 1900.
utz, Wien. klin. Wochenschr. 23. 122. 1910.

Von größter Bedeutung sind diese Studien für die Erkenntnis der Genese der Pellagra geworden, einer endemischen Krankheit, die in Oberitalien, Rumänien, Beßarabien grassiert, auch in Südtirol bekannt, in den Tropen heimisch und in den letzten Jahren auch in Illinois aufgetreten ist.

Sie befällt ausschließlich die ärmsten Schichten der Bevölkerung; ihr Auftreten wird durch alle die Faktoren begünstigt, die auch sonst Krankheitsdisposition schaffen, mangelhafte Ernährung, schlechte Wohnung, Alkoholismus, Lues, Malaria etc.

Die Krankheit beginnt im Frühjahr mit einem Erythem der unbedeckten Hautteile, das zu der Sklerodermie ähnlichen Prozessen und starker Pigmentierung führt. Die Abhängigkeit von der Belichtung ist völlig sichergestellt. Gleichzeitig oder nur wenig später kommt es zu Schwäche, Abmagerung, pathologischem Eiweißzerfall [1]), Verdauungsstörungen und schließlich zu nervösen Symptomen, vasomotorischen Störungen, Strangdegenerationen, Geisteskrankheiten.

Schon seit langer Zeit wird der Mais (Polenta), der für die armen Leute jener Gegenden das Hauptnahrungsmittel bildet, mit der Pellagra in eine ursächliche Beziehung gebracht (Mazari i. J. 1810, Lombroso). Man hat sich große Mühe gegeben, durch schlechte Behandlung der Maisfrucht, Hineinbringen von Mikroorganismen u. dgl. das Pellagragift zu erzeugen. Eindeutige Resultate sind nicht erzielt worden. Ebensowenig ist es gelungen, durch bakteriologische und serologische Untersuchungen die infektiöse Natur der Krankheit zu erweisen.

Raubitschek [2]), Horbaczewski [3]) und Lode [4]) haben gezeigt, daß weiße Mäuse bei Ernährung mit Mais oder Reis im Sonnenlicht mit Hautveränderungen, Abmagerung und Lähmungen erkranken und zugrunde gehen, nach Entwicklung der Erscheinungen ins Dunkle gebracht, aber genesen und bei jeder andern Kost das Licht vertragen. Diese Versuche sind von Umnus [5]) bestätigt worden, der Gewichtsverlust, Haarausfall, Erytheme, Konjunktivitis, Dyspnoe, Parese der hinteren Extremitäten, Krämpfe und Tod beobachtet hat.

Die Pellagra entsteht also — wie mit größter Wahrscheinlichkeit auszusagen ist — durch photodynamisch wirkende Stoffe, die mit dem Mais, oder wenn die Krankheit auch ohne Mais entstehen kann, mit einem andern vegetabilischen Nahrungsstoff aufgenommen werden. Die Übereinstimmung der klinischen Beobachtungen mit den experimentellen Befunden sind durch neuere Berichte aus Illinois [6]) sehr treffend ergänzt, in dessen Völkergemisch alle Nationalitäten und Rassen gleichmäßig befallen werden bis auf die Neger, die völlig verschont bleiben, wie Hausmanns schwarze Mäuse.

In diese Gruppe der Sensibilisierungskrankheiten gehört das

[1]) L. Preti, Il Policlinico **19**. 326. 1912.

[2]) Korrespondenzbl. f. Bakt. I. **57**. 193. 1911.

[3]) Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **13**. 461. 1912.

[4]) Wien. klin. Wochenschr. **23**. 1160. 1910.

[5]) Zeitschr. f. Immunitätsforschung (Orig.) **14**. 461. 1912.

[6]) Clarke, Hamith, Pollock, Curtis and Dick, Journ. of infect. Dis. **10**. 186. 1912.

Buchweizenexanthem, das bei hellgefärbten Schafen und Schweinen nach Buchweizenfütterung an sonnigen Tagen auftritt.

Diese noch jungen Kenntnisse der Wirkung photodynamischer Stoffe führen zu therapeutischen Konsequenzen. Die Anwendung fluorescierender Stoffe bei Lupus und Kankroiden der Haut, durch die Jesionek und Tappeiner[1]) gute Erfolge erzielt haben, hat leider, wohl infolge der großen Zahl von therapeutischen Methoden, die gegen diese Affektionen in den letzten Jahren angegeben sind, die Beachtung nicht gefunden, die ihnen vielleicht gebührt. Für die Behandlung von Pellagra und Hydroea aestivalis ist mechanischer Schutz der Haut nicht durchführbar. Einfacher und wirksamer ist ein chemischer Schutz, die Anwendung von Salben und Pasten, die Stoffe enthalten, welche die erregenden ultravioletten Strahlen absorbieren. Solche Stoffe, die sich als Prophylaktika gegen Gletscherbrand gut bewährt haben, sind Chininbisulfat und Äsculin (Zeozon). Perutz[2]) gibt an, durch Hämatoporphyrin sensibilisierte Mäuse mit Chininbisulfat geheilt zu haben.

Vielleicht wird es auch gelingen den photodynamischen Wirkungen des im Körper entstehenden Hämatoporphyrins auf diese Weise vorzubeugen. Wir dürfen aber an der Tatsache nicht vorübergehen, daß nur ein Teil der Individuen mit Porphyrinausscheidung an den Folgen der Sensibilisierung zu leiden haben. Die Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten geben Untersuchungen von H. Fischer und seinen Mitarbeitern[3]). Nur das Hämatoporphyrin wirkt sensibilisierend, nicht aber das in der Farbe sehr ähnliche Mesoporphyrin. Aber auch dasselbe Porphyrin wirkt im Tierversuch nicht gleichmäßig. Schumm[4]) hat gezeigt, daß bei der Porphyrinurie des Menschen nicht immer der Farbstoff, sondern mitunter seine farblose Muttersubstanz ausgeschieden wird, die erst beim Stehen des Harns zu Hämatoporphyrin oxydiert. Da die Leukoverbindung keine photochemische Wirkung besitzt, so kommt auch dieses Verhalten für die Erklärung der individuellen Reaktion in Betracht.

Welches Porphyrin vorlag, ist in den einzelnen Fällen bisher nicht beachtet worden. Bei der Schwierigkeit der chemischen Identifizierung gehört in solchen Fällen die biologische Untersuchung auf photodynamische Wirkung zu einer vollständigen Analyse des Krankheitsfalles. Bei Hydroea aestivalis ist ein aktives Porphyrin bereits festgestellt worden. In dem Harn einer nach Sulfonalgebrauch gestorbenen Geisteskranken fanden wir kürzlich ein Porphyrin von deutlich photodynamischer Wirkung gegen rote Blutkörperchen (Hämolyse) und gegen weiße Mäuse.

H. Fischer[5]) hat aus einem Harn ein Porphyrin dargestellt, das weder Hämato- noch Mesoporphyrin ist, sondern die Bruttoformel $C_{40}H_{36}N_4O_{16}$ hat (Urinporphyrin). Daneben war im Harn ein zweites krystallisierendes Porphyrin $C_{36}H_{36}N_4O_8$, das sich auch im Kot fand

[1]) Arch. f. klin. Med. 82. 1905 u. Münch. med. Wochenschr. 1903. 2042.
[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1912. 78.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 82. 96. 1912; 84. 262. 1913.
[4]) Festschrift des Eppendorfer Krankenhauses zum 25jährigen Bestehen.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 95. 34. 1915; 96. 148. 1915; 97. 109, 148. 1916.

und daher Kotporphyrin heißt. Die Analyse ergab, daß das Urinporphyrin 7, das Kotporphyrin 3 Carboxylgruppen hat. Fischer kommt zu der Ansicht, daß das Kotporphyrin, dessen nahe Beziehungen zum Hämin aufgedeckt werden konnten, das primäre Produkt ist und durch Carboxylierung zum Urinporphyrin wird. Da das Hämin nur zwei Carboxylgruppen hat, so ist das Kotporphyrin durch einmalige Carboxylierung aus dem Hämin entstanden zu denken. Fischer glaubt, daß dieser Körper ein intermediäres Produkt auf dem Wege Blutfarbstoff-Gallenfarbstoff ist. Pyrrolderivate haben die Neigung, sehr leicht Carboxylgruppen anzulagern. Die physiologischen Eigenschaften der Körper verändern sich dadurch nach zwei Richtungen. Es tritt eine Entgiftung ein, und die Stoffe werden leichter durch die Niere ausscheidbar. Da Fischer in demselben Harn einen dritten noch nicht näher bestimmten Farbstoff gefunden hat, so ergibt sich eine weit größere Mannigfaltigkeit des Bildes der Porphyrinurie, als bisher bei dem Vorwiegen der spektroskopischen Untersuchungsmethoden zu gewinnen war.

Gallenfarbstoff.

Das wichtigste Abbauprodukt des Hämochromogens ist das Bilirubin, das in der Leber gebildet wird. Man hat früher von einer exohepatischen Gallenfarbstoffbildung und einem hämatogenen Ikterus gesprochen. Durch die Untersuchungen von Naunyn und Minkowski[1]) und Stadelmann[2]) ist aber sichergestellt, daß der bei starker Blutauflösung auftretende Ikterus auch in der Leber entsteht, indem die Galle durch die große Menge des gebildeten Farbstoffs dick und zähe wird, schlecht abfließt und so zu einer Stauung führt.

Den chemischen Nachweis des aus experimentellen und klinischen Beobachtungen bereits gesicherten Zusammenhangs von Hämoglobin und Bilirubin hat W. Küster[3]) dadurch geführt, daß er aus Bilirubin Hämatinsäure erhielt. H. Fischer[4]) hat durch Reduktion des Bilirubins mit Natriumamalgam und nachfolgende Oxydation Methyläthylmaleinimid erhalten,

$$\begin{array}{c} CH_3\cdot C = C\cdot CH_2CH_3 \\ \quad | \qquad\quad | \\ OC \qquad CO \\ \diagdown \;\; \diagup \\ NH \end{array}$$

ein Produkt des Hämopyrrols.

Für das Bilirubin, das leicht in krystallinischer Form zu erhalten ist, wird von H. Fischer[4]) als Bruttoformel $C_{33}H_{36}N_4O_6$ angenommen. Die Reduktion mit Eisessig-Jodwasserstoff führt nicht wie bei dem Hämin zu einer völligen Aufspaltung, sondern zu einem Zwischen-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21. 1. 1886.
[2]) Der Ikterus. Stuttgart 1891.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 26. 314. 1888; 82. 463. 1912.
[4]) Ergebn. d. Physiol. 15. 185. 1916.

produkt, der Bilirubinsäure (**Fischer** und **Röse**[1]), **Piloty** und **Thannhauser**[2])), der folgende Formel zukommt:

```
CH3 — C  —C — C2H5          CH3 — C——C — CH2 — CH2 — COOH
      ||   ||                     ||   ||
OH — C    C —    — CH2 —         —C    C — CH3
      \  /                         \  /
       NH                           NH
                     Bilirubinsäure
```

Die von **Fischer** für Bilirubin aufgestellte Formel zeigt die nahe Verwandtschaft mit dem Hämin.

```
        CH2 = CH — C   C — CH3           CH3 — C——C — CH = CH2
                   ||                          ||   ||
                   C   C                       C   COH
                    \ / \                     / \ /
                     NH  \                   /   NH
              C           C ========= C
                     NH  /                   \   NH
                    / \ /                     \ / \
                   C   C                       C   C — CH3
                   ||  ||                      ||  ||
COOH — CH2 — CH2 — C——C — CH3            CH3 — C   C — CH2 — CH2 — COOH
                              Bilirubin
```

Aus dem Bilirubin entsteht durch Oxydation das Biliverdin $C_{33}H_{36}N_4O_8$.

Im Darm kann das Bilirubin resorbiert oder umgewandelt werden. Sicher geschieht, mindestens teilweise, das letztere. Nur bei sehr beschleunigter Peristaltik wird unverändertes Bilirubin mit dem Kot entleert. Nach **Fr. Müller**[3]) wird im Darm der Gallenfarbstoff durch Bakterien reduziert.

In anaerober Kultur von Kotbakterien sah **Fr. Müller** aus Bilirubin **Urobilin** entstehen. **Thomas**[4]) erhielt in einem derartigen Versuch **Urobilinogen**.

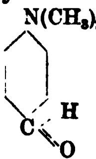
Urobilinogen. Urobiline.

Diese beiden Körper, die eine große klinische Bedeutung haben, sind von **Jaffe**[5]) im Harn gefunden worden. Sichergestellt ist, daß im frisch entleerten, gegen Licht geschützten Urin kein Urobilin, sondern ausschließlich Urobilinogen vorhanden ist, das sich beim Stehen an der Luft in Urobilin umwandelt. Das Urobilinogen ist die farblose Vorstufe des Urobilins. Der Nachweis des Urobilins beruht auf seiner Eigenschaft, ein stark fluorescierendes Zinksalz zu liefern, dessen Lösung im Spektrum einen Absorptionsstreifen in Blauviolett gibt. Die Fest-

---

[1]) Berl. Ber. **45**. 1579.
[2]) Liebigs Annalen. **390**. 191.
[3]) Schles. Ges. f. vaterl. Kult. 1892.
[4]) J. D. Freiburg Br. 1909.
[5]) C. Bl. f. d. med. Wiss. 1868, 243; 1869, 177; Virch. Arch. **47**. 405. 1869.

stellung des Urobilinogens erfolgt durch die von P. Ehrlich gefundene Aldehydreaktion. Mit p-Dimethylamidobenzaldehyd



in salzsaurer Lösung gibt der Harn eine Rotfärbung, deren volle Intensität beim Kochen eintritt. O. Neubauer[1]) hat festgestellt, daß die Aldehydreaktion eine Pyrrolreaktion ist. Thomas[2]) hat gezeigt, daß die gleichfalls von P. Ehrlich gefundene eigelbe Diazoreaktion in allen den Harnen positiv ist, die die Urobilinogenreaktion mit p-Dimethylamidobenzaldehyd geben.

Körper mit den Reaktionen des Urobilins hat man durch Reduktionsprozesse aus Hämatin, Bilirubin und Hämatophorphyrin schon längst gewonnen (Maly, Hoppe-Seyler, Nencki und Sieber, Garrod).

Insbesondere hat Nencki aus Hämoglobin und Chlorophyll ein Pyrrol dargestellt, das die Urobilinreaktion gab, und sich die Meinung gebildet, daß das Urobilin ein polymerisiertes und oxydiertes Pyrrolderivat sei. Aus Bilirubin erhält man durch Reduktion mit Palladiumwasserstoff das Mesobilirubin $C_{33}H_{40}N_4O_6$, das dem Bilirubin zum Verwechseln ähnlich sieht. Durch weitere Reduktion stellte Fischer[3]) eine in Prismen krystallisierende, farblose Substanz von der Zusammensetzung $C_{33}H_{44}N_4O_6$ und dem Molekulargewicht 592 dar, die von Fischer und Meyer-Betz[4]) auch aus stark urobilinogenhaltigen Harnen erhalten wurde. Diese Substanz, Mesobilirubinogen genannt, ist identisch mit Urobilinogen. Durch Oxydation entsteht aus dem Mesobilirubinogen wieder das Mesobilirubin.

H. Fischer[5]) hat festgestellt, daß alle Pyrrole, die mindestens ein dem N benachbartes nur mit H und nicht mit einem Radikal besetztes C-Atom haben, die Aldehydreaktion geben. Zwei Pyrrole reagieren mit einem Aldehyde unter Austritt von H_2O. Hat der Aldehyd, wie der p-Dimethylaminobenzaldehyd, eine auxochrome Gruppe, d. h. eine Gruppe, die eine Färbung ermöglicht, so entsteht ein Leukofarbstoff, der durch Oxydation in eine gefärbte Verbindung übergeht.

Die Reaktion von Pyrrol mit p-Dimethylamidobenzaldehyd ergibt also als erstes Leukoprodukt

```
HC — CH                      HC — CH
 ‖    ‖          H            |     ‖
HC    C    —     C    ———     C     CH
  \  /          / \            \   /
   NH          |   |             NH
               |   |
                \ /
              N(CH3)2
```

1) Münch. med. Wochenschr. 1903. 1846.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 64. 247. 1907.
3) Ergebn. der Physiol. 15. 185. 1916.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 75. 232. 1911.
5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 73. 204. 1911.

Dieser Körper entspricht dem Triphenylmethan, dessen Derivate bei der Oxydation Farbstoffe bilden.

Wichtig ist, daß auch jeder andere Aldehyd an das Pyrrol gebunden wird und dadurch dem Aldehyd mit der auxochromen Gruppe die Reaktion unmöglich machen kann. In mit Formaldehyd konserviertem Harn bleibt daher die Ehrlichsche Reaktion aus.

Die Aldehydreaktion ist also eine Gruppenreaktion. Ebensowenig ist die Fluorescenzprobe des Urobilins spezifisch. Im Porphyrinharn findet sich stets Urobilin. Es entsteht aus den Leukoverbindungen der Porphyrine, den Porphyrinogenen. Da das Oxydationsprodukt des Urobilinogens, das Mesobilirubin, kein fluorescierendes Zinksalz gibt, so kann das Urobilin nicht durch Oxydation allein aus dem Urobilinogen entstehen. Folgendes Schema nach Fischer verdeutlicht die Zusammenhänge:

Bilirubin
↓
Mesobilirubinogen
↙ ↘
Mesobilirubin Urobilin

Urin-, Kot-, Hämato-, Mesoporphyrin
↓
U.-, K.-, H.-, M.-Porphyrinogene
↓ ↘
U.-, Kot.-, H.-, M.-Porphyrin Urobilin

Alle Pyrrolleukobasen gehen an der Luft durch einen Prozeß, der vermutlich aus Oxydation und Verharzung besteht, in Urobilin über. Da die Leukoverbindungen der Porphyrine keine Aldehydreaktion geben, so ist diese ein Mittel zur Entscheidung, welches Urobilin vorliegt.

Beim Gesunden sind in der Tagesmenge Harn bis 20 mg Urobilin enthalten (Fr. Müsser und D. Gerhardt [1]); weit größere Mengen (bis 130 mg) finden Saillet [2]) und (80—140 mg) Hoppe-Seyler [3]).

Für die enterogene Entstehung des Urobilinogens sprechen außer den bereits mitgeteilten Versuchen die Beobachtungen, daß bei Fäulnisvorgängen im Darm die Urobilinausscheidung zunimmt, nach dem Gebrauch von Abführmitteln sinkt und beim Neugeborenen, der keine Darmflora hat, in den drei ersten Lebenstagen fehlt. Bei Abschluß der Galle vom Darmkanal wird gar kein Urobilinogen gebildet; nach Wiedereröffnung des Verbindungsweges und reichlichem Abfluß der gestauten Galle treten im Harn große Mengen auf (Fr. Müller). Fehlen von Urobilinogen und Urobilin im Harn bei Ikterus ist das sicherste Zeichen der vollständigen Absperrung der Galle vom Darm. Das Wiederauftreten der Reaktionen beweist, daß der Verbindungsweg wieder hergestellt ist. Wenn vereinzelte Beobachtungen ergeben haben, daß bei völligem Choledochusverschluß Urobilin in Harn und Ascitesflüssigkeit vorkommt, so kann daraus noch nicht eine Entstehung von Urobilinogen außerhalb des Darmes gefolgert werden, da bei hochgradigem Ikterus auch die Darmwand gallig imbibiert ist und der Farbstoff auf dem Umwege über das Blut in den Darm gelangen kann.

Die Stärke der Urobilinogenbildung und -ausscheidung ist abhängig von der Größe des Blutuntergangs. Starke Aldehyd- und Zinkreak-

[1]) C. c. n. D. Gerhardt, I.-D. Berlin.
[2]) Revue de méd. 17. 114. 1897.
[3]) Virch. Arch. 124. 30. 1891.

tionen im Harn treten auf, nach der Wirkung von Blutgiften, bei dem pleiochromischen Ikterus und bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei Scharlach und Gelenkrheumatismus, der bekanntlich sehr schnell zu einer sekundären Anämie führt.

Von dem größten Einfluß auf das im Darm gebildete Urobilinogen und Urobilin ist die Leber, welche die durch die Blutbahn resorbierten Stoffe aufnimmt und bei normalem Zustand ihres Parenchyms bis auf Spuren zurückhält, indem sie die Pyrrolkomplexe zu neuen Synthesen verwendet und den Überschuß mit der Galle in den Darm zurückschickt. Bei allen Erkrankungen der Leber aber gehen diese Reaktionen unvollkommen vonstatten, so daß die Stoffe die Leber durchwandern und in mehr wie normalen Mengen im Harn erscheinen. Urobilinogenurie und Urobilinurie sind daher die konstantesten Anzeichen für eine funktionelle Schädigung der Leber. Wir treffen sie bei allen Lebererkrankungen, sofern sie nicht mit vollständigem Choledochusverschluß einhergehen, sowohl bei den leichtesten, schnell heilenden, wie bei der Stauung und den Parenchymschädigungen durch akute Infektionskrankheiten, als auch bei den schweren, mit Epitheluntergang und Schrumpfung einhergehenden, so bei der atrophischen Zirrhose.

Urobilinogenbildung und -ausscheidung müssen aber nicht notwendig parallel gehen, da die Resorption des Urobilinogens im Darm keine ganz einfache Reaktion ist. Fromholdt und Nersesoff[1]) haben einem Kranken mit komplettem Choledochusverschluß 0,2 g Bilirubin per os gegeben, ohne daß eine Ausscheidung von Urobilinogen oder Urobilin im Harn auftrat. Ebenso verhielt sich Galle (20—60 ccm), der die ätherlöslichen Substanzen entzogen waren, während nach der Zuführung von originaler Galle die Reaktionen sogleich erfolgten (Fr. Müller). H. Fischer und Meyer-Betz[2]) haben gesehen, daß nach reichlicher Gabe von Hemibilirubin per os keine Urobilinurie auftritt, sondern daß noch ein Körper da sein muß, der die Resorption ermöglicht. Nach dem Befund von Fromholdt und Nersesoff sind die ätherlöslichen Stoffe der Galle zur Resorption erforderlich (vgl. Wieland, S. 114, 115). Die Urobilinbildung nach der Ausscheidung zu beurteilen, ist auch darum nicht angängig, weil der Sekretionsvorgang in der Niere einen nicht zu vernachlässigenden Faktor darstellt. Bei Nephritis, die nicht mit fieberhaften Krankheiten kompliziert ist, fehlt das Urobilin im Harn. Eine Funktionsstörung, wie sie bei Nephritis besteht, könnte aber auch, wie wir aus einer Reihe von Analogien vermuten dürfen, gelegentlich trotz des Fehlens der Kennzeichen, die man als charakteristisch für ein Nierenleiden ansieht, vorhanden sein.

Fischler[3]) hat bei Hunden mit kompletter Gallenfistel und einer durch Phosphor und Amylalkohol bewirkten Leberschädigung Urobilin- und Urobilinogenausscheidung in die Galle beobachtet und den Schluß gezogen, daß es neben der enterogenen Entstehung eine Urobilinbildung in der Leber gibt. Gegen diese Deutung sind manche Einwände erhoben

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 11. 400. 1912.
[2]) L. c.
[3]) Physiol. u. Pathol. der Leber. Berlin 1916.

worden, vor allem der, daß die Gallenfisteln nicht steril bleiben, so daß die Urobilinbildung in der fertigen Galle durch Bakterien zustande kommen kann. Hildebrandt[1]) hat bei einem Patienten mit vollständigem Choledochusverschluß auch zu einer Zeit, in der große Blutherde zur Resorption kamen, keine Spur von Urobilin und Urobilinogen im Harn gefunden. Ob es eine Urobilinogenbildung in der Leber gibt, kann daher noch nicht entschieden werden. Die älteren Theorien der hämatogenen, histogenen und nephrogenen Urobilinentstehung haben keine Geltung mehr.

Fünfzehntes Kapitel.

Die Leber.

Die große Zahl von chemischen Umsetzungen, die in der Leber vor sich gehen, sollen nicht im Zusammenhang erörtert werden. An andern Stellen ist vielfach von ihnen die Rede. Hier interessieren nur die Fragen, welche Störungen in dem Chemismus der Leber für die Krankheiten dieses Organs bedeutungsvoll sind, ob es eine Störung der Leberfunktion im allgemeinen gibt und wie die Abweichungen der chemischen Vorgänge in der Leber zu erkennen sind.

Die Zahl der Schädigungen, von denen die Leber betroffen werden kann, ist so groß, die Ausdehnung über das ganze Organ und das Stadium des Prozesses so vielgestaltig, daß man weder in Rücksicht auf die Ätiologie noch für einen anatomischen Krankheitsbegriff typische oder gesetzmäßige Störungen der Funktionen erwarten kann und auch tatsächlich nicht findet. Bei sehr vielen Lebererkrankungen sind, von der Urobilinausscheidung abgesehen, Änderungen im Chemismus nicht nachweisbar; bei andern treffen wir nur Anomalien einer oder weniger der vielen Funktionen. Und selbst in Verrichtungen nahe verwandter Art besteht eine sehr bemerkenswerte große Differenzierung, so daß z. B. im Stoffwechsel der Kohlehydrate nur die Glykogenbildung aus Lävulose oder Galaktose geschädigt, für die Dextrose aber normal sein kann.

Der Ikterus.

Das sinnfälligste Zeichen einer Leberaffektion ist der Ikterus. Man hat alle Formen von Gelbsucht auf Stauung zurückgeführt, die von der Papilla duodeni gallengangaufwärts in allen Teilen des vielästigen Gallengangbaumes lokalisiert, also eine allgemeine oder partielle sein kann. Die Ursache der Gallenstauung ist eine sehr mannigfaltige und, soweit sie im Ductus choledochus gelegen ist, häufig anatomisch einwandfrei festzustellen. Die Mechanik des Icterus catarrhalis ist aber vielleicht nicht so einfach, wie man meist annimmt.

Der etwas legendäre Schleimpfropf — also eine periphere Gallen-

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 50; Zeitschr. f. klin. Med. 59. 351. 1906.

stauung — kann, wie wir später sehen werden, nicht immer die Erscheinungen völlig erklären.

Bei der Leberzirrhose erfolgt die Hemmung des Abflusses durch das Bindegewebe, das im Stadium der Hyperplasie komprimiert, und im Stadium der Schrumpfung narbige Stenosen macht. Bei dekompensierten Herzkranken wird die Stauung durch die erweiterten Blutkapillaren bewirkt. Bei dem hämolytischen und pleiochromin Ikterus ist es die Gallenkonsistenz [1]), und bei dem toxischen nach gewissen Giften eintretenden sollen nach Eppinger [2]) und Johannovics [3]) Thromben (Zylinder) in den Gallenwegen entstehen, die die Stauung verursachen.

Die von Minkowski [4]) vertretene Meinung, daß die Zellen der kranken Leber die Galle in einer falschen Richtung in die Blut- und Lymphwege statt in die Gallencapillaren sezernieren (akathektischer Ikterus — Liebermeister [5]), Paracholie — Pick [6])), ist nicht sicher erwiesen. Nach den histologischen Untersuchungen Eppingers handelt es sich auch in den Fällen von Ikterus, in denen mechanische Hindernisse des Gallenabflusses zu fehlen scheinen, um Einrisse in erweiterten Gallencapillaren oberhalb von Gallenthromben.

Über die Entstehungsweise des Icterus neonatorum herrscht noch keine völlige Klarheit. Ein vermehrter Blutuntergang infolge später Abnabelung ist oft und gern angeschuldigt worden, obwohl der Mechanismus einer dadurch bedingten Blutvermehrung keineswegs klar ist. Sehr beachtenswert ist die von Quincke [7]) stammende Hypothese, daß im Darme des Neugeborenen, infolge des Mangels an Bakterien eine Umwandlung des Bilirubins nicht eintritt, so daß eine reichliche Resorption erfolgt. Das Bilirubin führende Portalblut strömt in den ersten Lebenstagen zum Teil unmittelbar unter Umgehung der Leber durch den Ductus venosus Arantii in die Vena cava, gelangt dann in den grossen Kreislauf und macht durch dessen Vermittlung die Gelbfärbung der Gewebe.

Von großem Interesse ist, daß beim Icterus neonatorum im Harn kein gelöster Gallenfarbstoff ausgeschieden wird. In den Nierenzellen findet sich aber, wie schon klinisch aus der Gelbfärbung abgestoßener Epithelien ersichtlich ist, Bilirubin gelöst oder in Körnchen oder in feinen nadelförmigen Krystallen.

Der Nierendurchgang fällt dem Gallenfarbstoff überhaupt nicht leicht. Dasselbe Verhalten wie beim Icterus neonatorum finden wir bei dem chronischen acholurischen Ikterus. Da bei dieser Krankheit beim Eintreten eines Anfalles von Cholelithiasis Bilirubinurie eintritt, so muß man sich die Frage vorlegen, ob die das ganze Leben be-

[1]) Pick, Zur Kenntnis des Toluylendiaminikterus. Wien. klin. Wochenschr. 1892. Nr. 21.

[2]) Zieglers Beitr. 31. 230; 33. 123.

[3]) Zeitschr. f. Heilk. 25. 25. 1904.

[4]) Kongr. f. inn. Med. 1892. 127. Ergebn. d. Pathol. II. 705. 1897.

[5]) Zeitschr. f. klin. Med. 55. 34. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 16.

[6]) Wien. klin. Wochenschr. 1894. Nr. 26—29.

[7]) Virch. Arch. 95. 125. 1884.

stehende Gelbfärbung dieser Patienten wirklich vom Gallenfarbstoff bedingt ist, oder nicht vielleicht von einem anderen Derivat des Hämochromogens, das die Gruppenreaktion nach Gmelin gibt, aber von der Niere gänzlich zurückgehalten wird [1]).

Die Ausscheidung des Bilirubins durch die Niere wird durch seine große Affinität zu den Zellen erschwert. Aus dem Ungefärbtbleiben des Gehirns folgt, daß die Aufspeicherung in den Zellen keine Folge einer Lipoidlöslichkeit ist. Da das Bilirubin eine Säure von sehr geringer Löslichkeit ist, aber leicht lösliche Alkalisalze bildet, so kann die Ausscheidung in fester Form die Folge einer sauren Reaktion sein. In den Epithelzellen der Nierentubuli, in denen häufig Gallenfarbstoffniederschläge auftreten, besteht, wenn saurer Harn gebildet wird, vielleicht eine saure Reaktion, sicher aber die Gelegenheit zur Bildung freien unlöslichen Bilirubins aus Bilirubinalkali. Es ist sehr wohl möglich, daß die Behinderung der Bilirubinausscheidung auf diese Weise zustande kommt. Geringe Grade von Ikterus können nicht aus dem Harnbefund diagnostiziert werden. Das erste Symptom ist die Gelbfärbung von Haut und Konjunktiven. Und wenn man, wie häufig bei älteren Leuten, die Verfärbung der Konjunktiven nicht mit Sicherheit beurteilen kann, so ist ein feineres Diagnosticum als die Harnprobe die Untersuchung des Blutserums. Wenn also auch qualitativ für die Gallenfarbstoffausscheidung zwischen dem gewöhnlichen und dem acholurischen Ikterus kein Unterschied besteht, so ist doch bei dem letzteren eine so starke Verfärbung des Serums ohne Bilirubinurie vorhanden, wie sie bei dem Stauungsikterus nicht vorkommt.

Der Nachweis des Bilirubins geschieht durch Oxydation zu Biliverdin. Aus Harnen von geringer galliger Verfärbung kann man den kolloidal gelösten Farbstoff durch Adsorption an Filtrierpapier anreichern (Ottomar Rosenbach). Im Harn gelingt die Ausfällung durch Säure nicht, da die Harnkolloide, die bei Ikterus durch die Gallensäuren vermehrt sind, einen sogenannten Kolloidschutz gewähren. Aus dem sauren Harn geht der Farbstoff leicht in Chloroform, aus dem er in Form des Alkalisalzes in alkalisch reagierende wäßrige Lösungen übertritt. Auch auf diesem Wege ist die Herstellung einer konzentrierten Lösung durchführbar. Durch einen voluminösen Niederschlag, wie er durch Zusatz einer Barytmischung zum Harn entsteht, wird das Bilirubin mitgerissen. Aus dem Niederschlag geht es beim Erwärmen mit salzsaurem Alkohol in Lösung.

Die Oxydation geschieht durch Salpetersäure (Gmelin) oder durch eine dünne alkoholische Jodlösung (Trousseau). Bei diesen Proben wird die äquivalente Menge NO_3 oder I_2 zu NO_2 bezw. $2 I'$ reduziert.

Die Oxydation mit Salpetersäure wird gewöhnlich unter Zufügung von rauchender Säure angestellt. Oft wird auch gelehrt, die reine Säure durch ein hineingeworfenes brennendes Streichholz zu verunreinigen. Auf dieses Niveau der Kochbücher dürfen wir nicht hinabsteigen. Der Sinn dieser Verordnung ist der, daß ganz kleine Mengen salpetriger Säure, die in der rauchenden enthalten sind und in der reinen durch

[1]) L. Lichtwitz, Arch. f. klin Med. 106. 545. 1912.

oxydable Stoffe entstehen, als Katalysatoren die Reaktion beschleunigen. Der Praktiker, der diese Untersuchungen in seinem Sprechzimmer ausführt, kann die unangenehme rauchende Salpetersäure zweckmäßig durch einen kleinen Krystall von Natriumnitrit oder durch einige Tropfen des Diazoreagens II (Lösung von Natriumnitrit) ersetzen. Eine zu große Beschleunigung der Reaktion, bei der die Stufe der Grünfärbung zu rasch durchschritten wird, kann einen negativen Ausfall der Probe vortäuschen.

Funktionsstörungen der Leber.

Wenn wir Schädigungen des Leberchemismus bei krankhaften Zuständen beurteilen wollen, so werden wir am besten von den Ergebnissen der experimentellen Pathologie ausgehen. Die hauptsächlichen Methoden, Veränderungen der Leber zu machen, sind:

1. Die Unterbindung des Ductus choledochus.
2. Die Ausschaltung der Leber durch Exstirpation bei Vögeln und weit weniger vollständig durch die Ecksche Fistel bei Säugern.
3. Vergiftungen, insbesondere mit Phosphor, der eine Autolyse des Leberparenchyms herbeiführt.

Die Störungen der Funktion, die der chemischen Analyse zugänglich sind, betreffen:

1. Die Gallenbildung (Menge, Farbstoff usw.).
2. Den Gesamtumsatz und den Ernährungszustand.
3. Den Eiweißumsatz und den Eiweißabbau (Hemmung der Harnstoffbildung, Ammoniak- und Aminosäureausscheidung, Kreatinbildung).
4. Störungen im Abbau der Fette.
5. Veränderungen der Glykogenbildung und Fixierung aus verschiedenen Monosacchariden.
6. Auftreten von giftigen Produkten.
7. Änderungen in der Bildung der Stoffe, die für die Blutgerinnung wichtig sind.
8. Änderungen der synthetischen Prozesse, die der Entgiftung dienen.

Funktionen bei Choledochusverschluß.

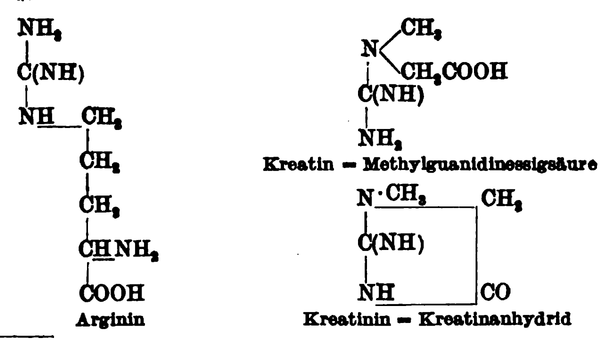
Die Unterbindung des Ductus choledochus, die vollständige Gallenstauung, führt zu einer Verminderung der Gallenbildung. Die Gallenmenge, die beim Menschen mindestens 500 ccm pro die beträgt, ist bei völligem Abschluß der Galle vom Darmkanal sicher geringer. Da der Bluntuntergang wenigstens ebenso groß ist wie in der Norm, die Ausscheidung des Bilirubins durch den Harn die Größe der normalen Absonderung in den Darm sicher nicht erreicht, und bei einem lange bestehenden Ikterus die Verfärbung der Haut anscheinend nicht mehr zunimmt, so ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Gallenfarbstoffbildung abnimmt und aus dem Hämochromogen andere Körper entstehen. Eine solche Hemmung der Bildung und ein Auftreten von

Nebenreaktionen wäre nach dem Prinzip des chemischen Gleichgewichts, dem auch die chemischen Vorgänge im Organismus unterworfen sind, zu erwarten. Vielleicht ist die Hämosiderinablagerung [1]), die bei Ikterus immer und zuweilen sehr reichlich auftritt, und die Hämatoidinbildung [2]) auf eine Hemmung der Bilirubinbildung zurückzuführen.

Änderungen des Gesamtumsatzes, des Ernährungszustandes und des Eiweißumsatzes (Beobachtungen am Menschen von Fr. Müller [3])) sind bei Gallenstauung nicht gefunden worden.

Die Leber ist der Ort, in dem hauptsächlich die Synthese des aus den Aminosäuren stammenden Ammoniaks und der Kohlensäure zu Harnstoff erfolgt. Die Desaminierung der Aminosäuren geschieht wenigstens zum Teil bereits in der Darmwand; aber gewiß ist auch die Leber an diesem Prozeß beteiligt. Aus der Verteilung des Harnstickstoffes auf Harnstoff, Ammoniak und Aminosäuren wird man also eine Einsicht in die Leberfunktionen, die den Endprozessen des Eiweißumsatzes dienen, bekommen können. Wieweit auf diese und andere Vorgänge die einfache Gallenstauung als solche von Einfluß ist, läßt sich eindeutig nicht sagen, weil sicherlich eine Abflußhinderung zu mechanischen und dadurch bedingten funktionellen Veränderungen des Parenchyms führen kann. Hochgradige Abweichungen von der normalen N-Verteilung im Harn finden wir bei dem Stauungsikterus des Menschen nicht. Falk und Saxl [4]) haben in einigen Fällen eine geringe Vermehrung des Aminosäurenstickstoffs (bis 4,6 % gegen 1—3 % der Norm) gefunden, und Janney [5]) hat beim Icterus catarrhalis eine relative Steigerung der Ammoniakausscheidung beobachtet, was wir nach eigenen Untersuchungen bestätigen können. Für die Erkenntnis des Wesens des Icterus catarrhalis sind umfassende Versuche wichtig, um die Frage zu entscheiden, ob es sich hier nur um eine periphere Stauung handelt, wie bei einem im Ductus choledochus eingeklemmten Stein, oder um eine zentrale Parenchymerkrankung.

Inouye [6]) hat bei Leberdurchblutung Kreatinbildung aus Arginin erzielt.



Arginin

Kreatin = Methylguanidinessigsäure

Kreatinin = Kreatinanhydrid

---

[1]) E. Ziegler, Allg. Pathol. 9. Aufl. S. 255.
[2]) Dunzelt, Korrespondenzbl. f. Pathol. 20. 966. 1909.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. 12. 45. 1887.
[4]) Zeitschr. f. klin. Med. 73. 131 u. 325. 1911.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 76. 99. 1911.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 80. 71. 1912.

Bei experimenteller Leberschädigung durch Phosphor und Hydrazin und in Fällen von Leberkarzinom hat man eine Vermehrung der Ausscheidung des Kreatins beobachtet. Für eine klinische Verwertung sind diese Befunde noch zu wenig zahlreich.

Über Störungen im intermediären Abbau der Fette bei Gallenstauung ist wenig bekannt. Bei schwerem Ikterus ist ein beträchtlich erhöhter Gehalt des Serums an Fetten und Lipoiden (Cholesterin, Cholesterinester, Lecithinen) beobachtet worden (Bürger[1]), so daß man von einer cholämischen Lipämie sprechen kann.

Von größerer klinischer Bedeutung ist das Verhalten der Glykogenbildung und -Fixierung aus den Monosacchariden Dextrose, Lävulose und Galaktose. Man prüft diese Funktion in sehr einfacher Weise durch Messung der Zuckerausscheidung im Harn und der Erhöhung des Zuckergehalts im Blute nach Zuführung geeigneter Mengen (100 g Dextrose oder Lävulose, 30—40 g Galaktose morgens nüchtern genommen).

Nach Unterbindung des Gallengangs am Tier findet man Glykogenverarmung und sogar Glykogenschwund in der Leber, aber keine Herabsetzung der Toleranz gegen Dextrose. Zahlreiche klinische Beobachtungen lehren, daß auch beim Ikterus des Menschen Traubenzucker in normaler Weise vertragen wird. H. Sachs[2]) hat die wichtige Entdeckung gemacht, daß der seiner Leber beraubte Frosch Dextrose, Galaktose und Arabinose richtig assimiliert, aber eine verminderte Toleranz für Lävulose hat. Daraufhin hat Strauß[3]) die alimentäre Lävulosurie bei Gesunden und Leberkranken geprüft und eine jetzt allgemein gebräuchliche Methode der Prüfung dieser Leberfunktion geschaffen. Bei dem leberkranken Menschen ist die nach 100 g Lävulose auftretende Zuckerausscheidung eine sehr häufige, aber keine konstante Erscheinung. Sie fehlt bei mehr lokalisierten Erkrankungen (Tumor, Echinokokkus), aber sie ist in ca. 90% der Fälle von Icterus catarrhalis und Choledochusverschluß positiv[4]).

Die Toleranz für Galaktose hat zuerst Bauer[5]) untersucht. Bei Unterbindung des Ductus choledochus am Tier ist die Assimilation normal. Eine Verminderung wird häufig bei Icterus catarrhalis beobachtet, ein neuer Hinweis, daß es sich hier um (primäre oder sekundäre) Parenchymveränderungen handelt.

Leberexstirpation.

Säugetiere können ohne Leber nicht leben. Wenige Stunden nach der Exstirpation tritt der Tod ein. Von Amphibien und Vögeln wird dieser Eingriff besser vertragen, weil bei ihnen das Pfortaderblut durch eine Kommunikation mit der Nierenvene der Vena cava zufließen kann.

---

[1]) Umber in Mohr-Stachelins Handbuch der inn. Med. III. S. 23. Berlin 1918.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 38. 87.

[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 757, 786.

[4]) Hohlweg, Arch. f. klin. Med. 97. 443. 1909. Reiß u. Jehn, Arch. f. klin. Med. 108. 1912.

[5]) Deutsche med. Wochenschr. 1908. 1505.

Frösche können die Operation mehrere Tage, Vögel bis zu 20 Stunden überleben (Naunyn und Minkowski[1]).

Die Tiere zeigen schwere Krankheitserscheinungen wie bei einer Vergiftung, Erbrechen, später Somnolenz, mitunter dem Tode kurz vorausgehend Krämpfe. Nach reichlicher Fleischfütterung vor der Operation sind die Intoxikationserscheinungen stärker. Die Gallenbildung hört auf und die Harnsäureausscheidung wird sehr klein. Der Stickstoff, der bei den Vögeln in der Norm zum größten Teil als Harnsäure ausgeschieden wird, erscheint jetzt zu erheblichem Prozentsatz als Ammoniak. Sehr große Mengen optisch aktiver Milchsäure, die in der Leber sonst mit Harnstoff zu Harnsäure synthetisiert wird, wurden im Harn gefunden. Der Blutzucker schwindet; Glykosurie tritt nicht ein.

Die Ecksche Fistel[2]).

Im Jahre 1878 hat Eck zuerst die Pfortader mit der Hohlvene vereinigt und die Pfortader leberwärts unterbunden. Eine Ecksche Fistel wird häufig als gleichbedeutend mit einer Leberausschaltung betrachtet. Daß das nicht richtig ist, geht schon daraus hervor, daß Hunde mit Eckscher Fistel lange Zeit am Leben bleiben. Wie O. Heß[3]) gezeigt hat, bildet sich ein rückläufiger Kreislauf aus der Vena cava aus, der zusammen mit der Arteria hepatica die Funktion aufrecht erhält. Die Bedeutung der Vena cava geht auch aus den Versuchen von Stohiskow[4]) hervor, der gezeigt hat, daß bei „Ecktieren" die Gallenbildung auch noch nach der Unterbindung der Leberarterie fortdauert.

Änderungen in der Größe des Gesamtstoffwechsels sind bei diesen Tieren nicht vorhanden, abgesehen von den Intoxikationszuständen, von denen später die Rede sein wird[5]). Der Eiweißumsatz ist normal. Bei Fütterung mit Eiweiß verschiedener Zusammensetzung erfolgt, wie wohl nicht anders zu erwarten war, keine Änderung im Aufbau des körpereigenen Eiweißes (Abderhalden, Funk und London[6])). Die Tiere können wie normale mit völlig abgebautem Eiweiß ernährt werden[7]). Nach Nencki und Pawlow besteht eine vermehrte NH_3-Ausscheidung. Die Zahlen für NH_3 und die Quotienten $\frac{NH_3 \cdot N}{N}$, die Fischler[8]) mitteilt, sind aber noch als normale zu betrachten. Im Blute sind Aminosäuren und Peptone nicht zu finden (Abderhalden, Funk und London). Die Aminosäurenfraktion im Harn ist nach Fischler sehr inkonstant, aber mitunter leicht erhöht.

Fischler[9]) hat Hunde mit Eckscher Fistel im Hunger durch

---

[1]) Ergebn. d. allg. Pathol. 1897. 679. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 21. 40. 1886.
[2]) Fischler, Physiol. u. Pathol. der Leber. Berlin 1917.
[3]) Münch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 12.
[4]) Pflüg. Arch. 28. 255.
[5]) Grafe u. Fischler, Arch. f. klin. Med.
[6]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 269. 1907.
[7]) Abderhalden u. London, Zeitschr. f. physiol. Chem. 54. 117. 1907.
[8]) Physiologie u. Pathologie der Leber. Berlin 1916.
[9]) l. c. n. Kossow, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112. 539. 1913.

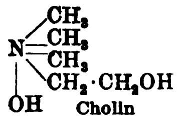
Phlorrhizin vergiftet und ein schweres, mit Koma und Krämpfen einhergehendes und tödlich endendes Krankheitsbild hervorgerufen. In diesem Zustand nahm der Harnstoffstickstoff ganz erheblich bis auf 14—17% des Gesamtstickstoffs ab. Aber auch die Ammoniakausscheidung war sehr klein. Es mußte also eine Störung im Eiweißabbau bereits vor der Desaminierung eingetreten sein. Da das Phlorrhizin im Hunger einen sehr starken Eiweißzerfall verursacht, der durch das Bedürfnis des Körpers nach Zucker veranlaßt wird, so geht aus diesen Versuchen die Bedeutung der Leber für den normalen Ablauf des endogenen Eiweißstoffwechsels hervor.

Bereits Pawlow, Hahn, Maassen und Nencki[1]) haben die Beobachtung gemacht, daß Eckhunde bei Fleischfütterung schwere Vergiftungserscheinungen bekommen. Die Symptome der Vergiftung sind nach Fischler folgende: Ataxie, Zittern, Teilnahmslosigkeit, Neigung zum Erschrecken, Katalepsie, Zuckungen, Blindheit, schlechtes Hören, Hyp- oder Analgesie, Koma, Krämpfe. Häufig tritt der Tod ein, doch ist Heilung möglich.

Diese Zustände treten nur nach Fleischfütterung auf, und zwar um so früher und stärker, je größer die Fleischmenge war; aber nicht bei allen Hunden. D. B. Hawk[2]) hat gesehen, daß die Hunde, bei denen Fleisch allein unschädlich ist, sicher nach dem Genuß von Fleisch und Liebigs Fleischextrakt erkranken, während dieser bei fleischfreier Kost unwirksam ist. Pawlow hatte vermutet, daß die Vorstufe des Harnstoffs, das carbaminsaure Ammoniak, das giftige Agens sei. Hawk hat aber Injektionen dieses Stoffes wirkungslos gefunden.

Weiterhin haben die russischen Forscher zuerst beobachtet, daß bei Eckhunden trotz Fleischfütterung nie ein saurer Harn gebildet wird. Dieser Befund steht vielleicht mit den Intoxikationen in einem Zusammenhang, wenn auch gewiß nicht in dem von Fischler vermuteten, der einen neuen Krankheitsbegriff, die Alkalinosis, konstruiert.

Im Fleischextrakt finden sich basische Stoffe, die Stickstoff enthalten, also in letzter Linie dem Eiweiß entstammen, aber durch Methylierung am N und Übergang des dreiwertigen N der Aminogruppe in fünfwertigen wichtige neue biologische Eigenschaften erhalten haben. Chemische Vorgänge dieser Art, mit dem Zweck, ein Molekül aus dem Stoffwechsel auszuschalten, finden wir sehr häufig bei den Pflanzen, denen ja Ausscheidungsorgane für gelöste Stoffwechselendprodukte fehlen, aber auch, wie insbesondere die Untersuchungen von Kutscher[3]) gelehrt haben, im Tierreich. In den Pflanzen stehen diese Prozesse in enger Beziehung zu der Entstehung der Alkaloide, und auch im Tierkörper führen sie zu sehr wichtigen Verbindungen, so z. B. zum Cholin, dem basischen Bestandteil der Lecithine, einem Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd



Cholin

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 32. 161.
[2]) Amer. Journ. of Physiol. 21. 259. 1908.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. 265. 1910.

Die Aufnahme von Methylgruppen im Organismus der Tiere ist uns schon bei der Entstehung des Kreatins begegnet. W. His[1]) hat gefunden, daß vom Hund aus Pyridin (C_5H_5N) Methylpyridylammoniumhydroxyd $\left(C_5H_5N\begin{matrix}\diagup CH_3\\ \diagdown OH\end{matrix}\right)$ gebildet wird. Bekannt ist, daß im Tierkörper Selen- und Tellurverbindungen methyliert werden. Von großer Bedeutung ist das von der Pflanze durch erschöpfende Methylierung des Glykokolls gebildete Betaïn.

$$NH_2-CH_2-COOH \rightarrow (CH_3)_3\overset{\overset{OH}{|}}{N}-CH_2-COOH \xrightarrow{\text{innere Anhydridbildung}} \begin{matrix}CH_3\diagdown\\ CH_3-N-CH_2-C=O\\ CH_3\diagup\ \lfloor\underline{\quad O\quad}\rfloor\end{matrix}$$

Glykokollbetaïn

Dieser Körper ist im Organismus des Warmblüters nicht gefunden worden (Kutscher) und wahrscheinlich nicht enthalten. Dagegen läßt sich aus dem Harn von Hunden, die mit Phosphor vergiftet sind, ein Homologes des Betaïns, die völlig methylierte γ-Aminobuttersäure gewinnen[2]).

$$\begin{matrix}CH_3\diagdown\\ CH_3-N-CH_2-CH_2-CH_2-C=O\\ CH_3\diagup\ \lfloor\underline{\qquad O\qquad}\rfloor\end{matrix}$$

γ-Butyrobetaïn

Ackermann[3]) hat bei der Fäulnis von Glutaminsäure γ-Aminobuttersäure erhalten,

$$\begin{matrix}C-OOH\\ |\\ HC-NH_2\\ |\\ CH_2\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH\end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix}H_2C-NH_2\\ |\\ CH_2\\ |\\ CH_2\\ |\\ COOH\end{matrix}$$

Glutaminsäure $\qquad$ γ-Aminobuttersäure

deren erschöpfende Methylierung Engeland und Kutscher[4]) ausgeführt haben. Das γ-Butyrobetaïn ist identisch mit einem Ptomaïn, das L. Brieger aus faulendem Pferdefleisch dargestellt hat[5]).

In Liebigs Fleischextrakt hat Engeland[6]) methylierte Basen gefunden, so das Neosin, das wahrscheinlich ein Homologes des Cholins

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 22. 253. 1887.
[2]) Takeda, Pflüg. Arch. 135. 365.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 69. 273. 1910.
[4]) Ebenda 69. 283. 1910
[5]) Die Ptomaïne III. S. 27. Berlin 1886.
[6]) Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- u. Genußmittel. 16. 658. 1908.

ist, das Carnit (γ-Trimethyl-α-oxybutryobetain). Bei der Fäulnis von Eiweiß werden Basen gebildet, so aus dem Histidin das Imidazolyläthylamin, aus dem Arginin das Tetramethylendiamin, aus dem Lysin das Pentamethylendiamin. Die beiden letzten sind uns bereits von der Cystinurie her bekannt. Dort entstehen sie nicht durch Fäulnis im Darm, sondern durch eine Abnormität des Aminosäurenabbaues, indem nicht zuerst die Desaminierung, sondern der Verlust einer Carboxylgruppe erfolgt.

Wie aus den Beobachtungen bei Hunden mit Eckscher Fistel ersichtlich, ist bei einem gesteigerten (exogenen und endogenen) Eiweißabbau die Leber notwendig, um das Auftreten toxischer Stoffe zu verhüten. Da proteïnogene Amine sehr giftig sind, die ihnen nahestehenden methylierten Basen an der Fleischintoxikation teil haben (Hawk), da die Leber bei der Phosphorvergiftung eine methylierte Stickstoffbase bildet, und da nach den Beobachtungen von Fischler bei phlorrhizinvergifteten Ecktieren eine erhebliche Störung der Desaminierung vorliegt, spricht vieles dafür, daß ein falscher Weg der Desaminierung, eine Aminbildung, an den Vergiftungszuständen der Hunde mit Eckscher Fistel die Schuld trägt. Das Bild der cholämischen Vergiftung des Menschen und andere zentral-nervöse Krankheitsbilder aus der menschlichen Pathologie haben verwandte Züge; von der chemischen Durchdringung dieser Vergiftungszustände sind sehr wertvolle Aufschlüsse zu erwarten.

Die Beteiligung der Leber am Fettstoffwechsel, die wir schon früher kennen gelernt haben, führt beim Hunde mit Eckscher Fistel zu weniger deutlichen Störungen. Die Beobachtung von Fischler, daß solche Hunde eine geringere Neigung zur Acetonkörperbildung zeigen, ist ein Hinweis auf diese Beziehung, die aber bei der zweifachen Quelle dieser Substanzen und bei der angewandten Methodik (Phlorrhizin-Hunger), durch die, wie wir sahen, die Desaminierung und damit auch die β-Oxybuttersäurebildung aus Aminosäuren gehemmt wird, nicht eindeutig ist.

Eckhunde vertragen Zuführung von Dextrose ohne Glykosurie und ohne Ansteigen des Blutzuckers über die Norm (Michaud[1]). Minkowski[2], hat schon viel früher bei Vögeln die Leber vom Pfortaderkreislauf isoliert und dann nach Fütterung von Kohlehydraten erhebliche Glykogenablagerungen gefunden. Bei Hunden mit Eckscher Fistel ist die Glykogenablagerung in der Leber klein, in den Muskeln groß[3]). Lävulose wird von Eckhunden annähernd normal assimiliert; nach Lactose[3]) und Galaktose[4]) tritt eine stärkere Zuckerausscheidung ein als bei normalen Tieren. Der Schluß auf eine Störung dieser Leberfunktionen ist aber nicht streng. Auch nach Injektionen müssen die Zucker, die nicht in den Muskeln fixiert werden, bei Eckhunden länger im Blute kreisen, da bei den Schwierigkeiten der Zirkulation in der Leber sicher in gleichen Zeiten weniger Blut passiert als bei einem nor-

---

[1]) 28. Kongr. f. inn. Med. S. 561.
[2]) 28. Kongr. f. inn. Med. 564.
[3]) Filippi, Zeitschr. f. Biol. 49. 511. 1911.
[4]) Draudt, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 72. 457. 1913.

malen Tier. Es ist also die Zeit für eine Ausscheidung durch die Niere entsprechend größer.

Alle diese Befunde lehren, daß die Funktion der Leber bei Eckhunden keineswegs erloschen ist.

Phosphorvergiftung.

Die dritte Methode der experimentellen Pathologie, Schädigungen der Leber zu machen, ist die Vergiftung mit Phosphor, Arsen, Antimon und Chloroform. Am besten studiert ist die Phosphorvergiftung. Die Gallenbildung geht vonstatten; es tritt Ikterus auf. Der Gesamtstoffwechsel ist nicht erniedrigt, sondern eher infolge des Fiebers und der spezifisch-dynamischen Wirkung des abgebauten Eiweißes erhöht (G. Lusk[1]). Die Stickstoffausscheidung ist stark gesteigert, weil in der Leber ausgedehnte autolytische Prozesse vor sich gehen. Peptone, Aminosäuren und Ammoniak treten in großer Menge im Harn auf. Auch im Blut und in der Leber finden sich reichlich freie Aminosäuren. Der Harn zeigt starke Diazoreaktion. Außer den gewöhnlichen Acidosekörpern wird viel Milchsäure ausgeschieden, die auch in der Leber nachweisbar ist. Der Abbau der Aminosäuren schlägt, da der normale Weg durch die großen Ammoniakmengen und die Acidosekörper erschwert ist, abnorme Bahnen ein. Es erscheint im Harn das bereits erwähnte γ-Butyrobetaïn, eine von Baumann[2]) gefundene Säure noch unbekannter Natur, aber vermutlich identisch mit der von Kotake[3]) bei Phosphorvergiftung gefundenen Oxyphenylmilchsäure, die aus Tyrosin entsteht und von Blendermann[4]) nach reichlicher Tyrosinfütterung beim normalen Kaninchen gefunden wurde. Störungen der Kreatininbildung sind nicht zu konstatieren (Gr. Lusk).

Die Leber ist hochgradig verfettet. Das Fett wandert aus den Fettdepots in die Leber; es besteht Lipämie. Bei fettarmen Tieren bleibt die Leberverfettung aus; dasselbe geschieht beim Menschen, wie eine Beobachtung aus der Klinik Kußmauls lehrt. Die Verfettung geht dem Eiweißzerfall zeitlich voran; sie ist schon einige Stunden nach der Vergiftung nachzuweisen. Bei mageren Tieren tritt der Eiweißzerfall schneller ein. Beim Abbau der Fettsäuren kommt es in vermehrtem Maße zur Bildung oder zum Bestehenbleiben ungesättigter Fettsäuren, die hämolytisch wirken[5]). Auch die Lipoide, die Ölsäure und Linolensäure enthalten, bilden gewiß eine Quelle dieser giftigen Stoffe.

Die Leber bei Phosphorvergiftung ist glykogenfrei oder -arm. Die Glykogenarmut ist die Vorbedingung zum Einwandern des Fettes. Nach Dextrosezufuhr tritt keine Glykogenablagerung mehr ein. Bei Phosphorvergiftung ist alimentäre Lävulosurie beobachtet worden. Von giftigen Produkten, die bei dieser Intoxikation auftreten, sind die Amin-

---

[1]) Amer. Journ. of Physiol. 19. 461.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 6. 192. 1882.
[3]) Ebenda 65. 397. 1910.
[4]) Ebenda 6. 234. 1882.
[5]) Joannovics u. Pick, Berl. klin. Wochenschr. 47. 928.

basen und die ungesättigten Fettsäuren bereits genannt; auch von der Beeinflussung der Blutgerinnung ist schon die Rede gewesen (siehe dort).

Die klinische Bedeutung der Phosphorvergiftung ist nicht mehr so groß als vor der Zeit der Antisepsis, die besonders in Sublimat und Lysol Gifte zum Suicid liefert, und vor der Zeit des Leuchtgases, das aus selbstmörderischer Absicht wohl am häufigsten zu Vergiftungen dienen muß. Wichtig ist aber, daß sehr ähnliche Intoxikationen durch Arsen und Chloroform gemacht werden. Auch nach langer Chloroformnarkose kommt es zu autolytischen Prozessen in der Leber. H. Gideon Wells[1]) hat aus einer solchen Leber 4 g Aminosäuren isoliert. Der Glykogenschwund, die Fetteinwanderung, das Auftreten ungesättigter Fettsäuren treten in derselben Weise auf wie bei der Phosphorvergiftung. In seltenen Fällen kann nach Chloroformnarkose eine akute gelbe Leberatrophie entstehen, in deren Ätiologie auch Alkoholvergiftung, Pilzvergiftung und Intoxikationen bakterieller Herkunft (Osteomyelitis, Sepsis, Typhus und besonders Lues) eine sehr wichtige Rolle spielen. Bei der Leberatrophie stehen die autolytischen Prozesse im Vordergrund. H. G. Wells[2]) hat aus einer solchen Leber 12 g Aminosäuren dargestellt, daneben Purinbasen als Produkt der Autolyse der Zellkerne. Auch im Harn treten Aminosäuren in großer Menge auf, ebenso Ammoniak und die Acidosekörper. Rieß und Schultze[3]) haben in einem Falle eine Säure gefunden, die sie für Oxymandelsäure, also ein Tyrosinprodukt, hielten. Ellinger und Kotake[4]) haben gezeigt, daß Oxymandelsäure nicht vorlag. Glykosurie wird nur selten beobachtet. In der Leber sind reichlich hämolytisch wirkende Fettsäuren gefunden.

Bei der akuten gelben Leberatrophie treten nervöse Symptome auf, Delirien, Krämpfe, Koma, die wir auch bei anderen Leberkrankheiten, besonders bei lange bestehendem Ikterus treffen und als cholämisch bezeichnen. Die gallensauren Salze, die man wie für manches andere auch für die Cholämie verantwortlich gemacht hat, stehen zu dieser in keiner ursächlichen Beziehung. Die Ähnlichkeit mit den Vergiftungserscheinungen bei Minkowskis Gänsen und bei den Eckhunden weisen mit der für diese Fälle geltenden Wahrscheinlichkeit hin, daß auch hier Produkte des Eiweißabbaues wirksam sind.

Fragen wir uns nun, was bei den Erkrankungen der Leber an Funktionsänderungen zu beobachten und diagnostisch zu verwerten ist, so stehen uns von einfachen Methoden die Untersuchung auf Urobilin und Urobilinogen, die Analyse der N-Verteilung im Harn (Ammoniak- und Aminosäurenausscheidung, ev. nach Zuführung von Aminosäuren[5])) und die Toleranzprüfung für Kohlehydrate zur Verfügung. Wie schon erwähnt, sind die Befunde nicht konstant und, was besonders zu beachten ist, die Störung einer Funktion kann nichts über die Gesamtleistung des Organs aussagen. Leider fehlt eine Methode den Abbau der Fettsäuren zu untersuchen, von denen die ungesättigten vermutlich

[1]) Journ. of Biol. Chem. 5. 129. 1908.
[2]) Proc. Amer. Soc. Biol. Chem. 1. 24. 1908.
[3]) Charité-Annalen 15. 1 u. 74. 1869.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 65. 402. 1910.
[5]) Gläßner, Zeitschr. f. exp. Pathol. 4. 336. 1907.

von pathogenetischer Bedeutung für das Blut (vgl. Anämie) und wohl auch für die Leber selbst sind.

Vielleicht läßt sich die funktionelle Diagnose des Leberzustandes durch die Messung der Entgiftungsarbeit ergänzen. Es gibt eine Fülle von Angaben über Unwirksamwerden von Giften der verschiedensten Art in der Leber. Meßbar ist die Glykuronsäurepaarung des Camphers, die ausschließlich in der Leber vor sich geht. v. Stejskal und Grünwald[1]) fanden, daß nach Aufnahme von 3 g Campher per os vom Normalen 5—6 g Campherglykuronsäure ausgeschieden wurden, vom Ikterischen und Cirrhotiker aber nur der dritte Teil dieser Menge. Ebenso ließe sich die Ätherschwefelsäurebildung, die mindestens zum größten Teil in der Leber erfolgt, funktionell-diagnostisch verwerten.

Sechzehntes Kapitel.

Die Niere. I.

Die Nierenarbeit.

Der Harn ist eine Lösung zahlreicher organischer und anorganischer Stoffe, die aus dem Blut und durch das Blut aus den Geweben entfernt werden. Die Konzentrationsverhältnisse der Stoffe im Blut und im Harn sind sehr verschiedene, und die erheblichen Konzentrationsdifferenzen zu bilden ist eine der wichtigsten Aufgaben der Niere. Da im allgemeinen der Harn die konzentriertere Lösung ist, so muß man untersuchen, auf welche Weise aus einer verdünnten Lösung eine konzentriertere hergestellt werden kann. Eine alltägliche Erfahrung lehrt, daß zu diesem Prozeß Zuführung von Energie notwendig ist, z. B. von Wärme, durch die Wasser aus der Lösung abgedampft wird. So ist auch zur Herstellung des Harns als einer konzentrierteren Lösung Arbeit nötig, deren Größe man zu ermitteln versucht hat. Dreser[2]) berechnet, daß zur Bildung von 200 ccm Harn von einer Konzentration, die einem Gefrierpunkt von —2,3° entspricht, eine Arbeit von 37 mkg erforderlich ist. Nach Rhorer[3]) braucht die Herstellung von 1 l Harn, der 1,2% NaCl und 2,4% Harnstoff enthält, eine Arbeit von 308,28 mkg. Rhorer ist dem wirklichen Problem dadurch ein wenig näher gekommen, daß er die beiden der Konzentration nach wichtigsten Harnbestandteile gesondert in die Rechnung eingeführt hat. Höber[4]) weist darauf hin, daß für jeden in Blut und Harn in verschiedener Konzentration vorkommenden Stoff eine andere Konzentrationsarbeit geleistet wird, wie aus folgender Übersicht hervorgeht:

	% im Serum	% im Harn
NaCl	0,58	1,0 —3,0
Harnstoff	0,05	2,0 —4,0
Harnsäure	0,002	0,05—0,10
Traubenzucker	0,10	0
	ca. 0,3 und höher	bis 10% (bei Diabetes melitus).

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 30.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 29. 303. 1892.
[3]) Pflüg. Arch. 109. 375. 1905.
[4]) Physik. Chem. der Zelle und Gewebe. 4. Aufl. 1914. S. 762.

So ist auch zur Bildung eines Harns von der Gefrierpunktserniedrigung des Blutserums Konzentrationsarbeit nötig, da sich die einzelnen gelösten Bestandteile des Harns an der Gesamtkonzentration nicht in demselben Verhältnis beteiligen wie im Blut. Ja sogar im hypotonischen Harn, d. h. einem Harn von geringerer Gesamtkonzentration als der des Blutes, sind einzelne Stoffe konzentrierter als im Serum. Bei einer sehr großen, die 10 000 übersteigenden Zahl von Harnen, die wir auf Kochsalz- und Stickstoffgehalt untersucht haben, gibt es keinen, bei dem die Konzentration des Stickstoffs unter den Wert des normalen Reststickstoffs im Serum fällt, so daß gefolgert werden kann: Die Niere leistet stets, auch bei der Bildung eines iso- und eines hypotonischen Harns, Konzentrationsarbeit. Die summarische Berechnung der Nierenarbeit, wie sie Dreser vorgenommen hat, ergibt also kein brauchbares Resultat. Um so weniger, als die Abscheidung eines sehr wichtigen Harnbestandteils, des Wassers, dann in der Rechnung nicht erscheint, wenn man nur die Konzentrationsverhältnisse berücksichtigt. Das Wasser im Blutserum ist nicht frei. Das Blutserum ist eine sehr eiweißreiche Flüssigkeit, und das Eiweiß tritt, wie alle Biokolloide, „in wäßriger Lösung“ in sehr innige Beziehungen zum Lösungsmittel. Die Eiweißteilchen oder Eiweißmoleküle umgeben sich mit einer Wasserhülle oder, um einen chemischen Ausdruck zu wählen, sie bilden Hydrate. Diese innige Beziehung zwischen Kolloid und Wasser, die dieser Gruppe von Kolloiden auch den Namen „hydrophile Kolloide“ verschafft hat, äußert sich in der großen Zähigkeit solcher Systeme und in ihrer Neigung zu quellen, d. h. Wasser aufzunehmen. Die Ausscheidung von Wasser aus einer kolloidreichen Lösung kann nicht durch Filtration geschehen. Wie beschaffen auch ein Filter sein mag, so wird die Zusammensetzung des Filtrats bis auf einen geringen Verlust an echt und kolloidal gelösten Bestandteilen, der durch Adsorption in der Filtermembran erfolgt, der Zusammensetzung der Ausgangsflüssigkeit entsprechen. Eine Abtrennung des Wassers und echt gelöster Stoffe von kolloidal gelösten ist möglich durch die Ultrafiltration, d. i. einen unter Druck erfolgenden Hindurchtritt durch eine Membran von bestimmter Porenweite (Bechhold). Der Druck, der notwendig ist, um aus Blutserum durch Ultrafiltration eine eiweißreiche Flüssigkeit herzustellen, ist aber so viele Male größer, als die der Niere im Blut- und Gewebsdruck zur Verfügung stehende Energie, daß von Ultrafiltration bei der Nierenarbeit ebensowenig die Rede sein kann wie von Filtration. Wenn aber die Abscheidung des Harnwassers nicht durch Druck erfolgt, so kann sie durch Osmose oder durch aktive Drüsenarbeit geschehen.

Zur Sekretionsarbeit der Niere gehört Energieumwandlung, die wie überall unter Sauerstoffverbrauch vor sich geht. Die Niere hat einen sehr hohen Gaswechsel (Barcroft[1]), und der Gaswechsel steigt sehr erheblich bei stärkerer Diurese. So kann bei Vermehrung der Wasserausscheidung, bei der ein hypotonischer Harn gebildet wird, der Sauerstoffverbrauch um mehr als das Fünffache zunehmen. Es ist also nicht allein die Konzentrierung, sondern es ist, in Übereinstimmung

[1]) Ergebn. d. Physiol. 7. 699. 1908.

mit den obigen Ausführungen, auch die Wasserabscheidung, die durch aktive, Energie verbrauchende Prozesse erfolgt. Daß die aus dem Sauerstoffverbrauch berechnete Nierenarbeit die aus den Konzentrationsunterschieden berechnete um ein Vielfaches überragt, ist danach selbstverständlich. Eine Übereinstimmung der beiden Werte ist aber unter gar keinen Umständen zu erwarten, da mit dem Sauerstoffverbrauch der gesamte Umsatz gemessen wird, während die anderen Methoden bestreben, die äußere Arbeit kennen zu lernen, also den Nutzeffekt der Sekretionsmaschine, der natürlich erheblich kleiner ist als die Summe der Energieumwandlungen.

Die Nierensekretion.

Aus dieser Betrachtung der Nierenarbeit folgt mit Notwendigkeit, daß die Harnbildung ein Vorgang ist, der nicht auf Filtration beruht, bei dem also nicht der Anordnung der Blutgefäße, der Blutgeschwindigkeit und dem Blutdruck die entscheidende Bedeutung zukommt, sondern den spezifischen Elementen des Organs, d. i. den Drüsenzellen.

Daß bei der Harnbildung die aktive Zelltätigkeit eine wichtige Rolle spielt, ist Inhalt aller Theorien der Nierensekretion. Über die quantitative Bedeutung der Sekretion und über die Richtung, in der die Epithelzellen arbeiten, gehen aber die Ansichten weit auseinander. Die von Ludwig aufgestellte Theorie der Harnbildung lehrt, daß im Glomerulus ein eiweißfreies Filtrat aus dem Serum gebildet wird, das dann im Kanälchensystem durch Resorption in Harn umgewandelt wird. Nach dieser Theorie, zu deren Widerlegung und Bestätigung eine unendliche Anzahl experimenteller Arbeiten unternommen worden ist, spielt also die Filtration für die Harnbildung eine bedeutende Rolle.

Heidenhain hat berechnet, daß 70 Liter Wasser im Glomerulus abfiltriert und 68 Liter im Tubulussystem zurückresorbiert werden müssen, um den Harnstoffgehalt des Harns zu ergeben. Bei der Rückresorption muß osmotische Arbeit geleistet werden, da entgegen dem osmotischen Gefälle zur Schaffung der höheren Harnkonzentration Wasser aus dem Harnkanälchen durch die Epithelzellen nach den Blut- und Lymphräumen wandern muß. Dieser Wassertransport kann nur durch aktive Zelltätigkeit erfolgen. Da aber, wie die Tabelle auf Seite 255 zeigt, die Konzentrationen der gelösten harnfähigen Stoffe im Serum und Harn nicht in demselben Verhältnis stehen, so muß außer der Resorption von Wasser auch eine teilweise Resorption der im primären Harnfiltrat gelösten Bestandteile erfolgen, und zwar wiederum gegen das osmotische Gefälle. Nach dieser Theorie arbeiten also die Kanälchenzellen in der Richtung vom Kanallumen nach dem Körperinnern. Die Arbeit, die notwendig ist, um aus dem primären Harnfiltrat den Harn herzustellen, ist eine sehr bedeutende. Wenn nach den Versuchen von Barcroft bei einer Wasserdiurese, die einen hypotonischen Harn liefert, bereits eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um das fünffache eintritt, wie groß muß der Umsatz sein, um 70 Liter primäres Harnwasser abzusondern. Zu dieser Arbeit tritt noch die erhebliche Resorptions- und Konzentrationsarbeit hinzu. Im Gegensatz zu dieser

Theorie hat Heidenhain die Lehre aufgestellt, daß alle Bestandteile des Harns durch echte Sekretion gebildet werden, daß im Glomerulus das Wasser mit denjenigen Harnsalzen austritt, die überall im Körper das Wasser begleiten und daß im Tubulus zu diesem Harn die spezifischen Harnbestandteile hinzutreten.

Das durch die experimentelle Forschung gewonnene Tatsachenmaterial läßt sich nach folgenden Punkten ordnen:

1. Die Beziehungen der Nierentätigkeit zu Blutdruck und Durchblutung. Als Maß der Größe der Nierendurchblutung wird das Nierenvolumen angesehen, das aber sicherlich nicht nur von dem Füllungszustand der Blutgefäße, sondern auch von der Weite und der Füllung der Kanalsysteme der Niere abhängig ist. Aus den Untersuchungen von Gottlieb und Magnus[1]) geht hervor, daß der Zusammenhang zwischen Nierentätigkeit und Nierenvolumen (Durchblutung) kein gesetzmäßiger ist. Nach den Messungen von Barcroft und Brodie[2]) tritt nur in der ersten Zeit der gesteigerten Diurese eine Zunahme des Blutstromes ein, und bei Fortbestand einer reichlichen Diurese kann die Nierendurchblutung sogar abnehmen. Die Nierenzirkulation ist offenbar sehr bedeutungsvoll für die Herbeischaffung des zu sezernierenden Materials, aber sie ist für die von der Niere zu leistende Arbeit nicht der wichtigste Umstand. Die Unabhängigkeit einer Drüsensekretion von dem Blutstrom, die für die Niere aus diesen Untersuchungen hervorgeht, ist für andere Drüsen längst bekannt. So sezerniert die Speicheldrüse bei Reizung des Sympathikus trotz der gleichzeitig auftretenden Verengerung der Blutgefäße; auch dem Laien ist der kalte klebrige Schweiß bekannt, der im Kollaps bei totenblasser Haut in reichlicher Menge austritt. Auf diese beiden Beispiele einer eigenartigen, auch qualitativ veränderten Sekretion werden wir später zurückkommen (s. Albuminurie).

Vom Blutdruck ist die Nierentätigkeit gleichfalls in sehr weiten Grenzen unabhängig. Daß der Blutdruck in keinem Falle zu einer Filtration oder Ultrafiltration ausreicht, ist bereits erwähnt. So müßte zur Bildung eines hypotonischen Harns von dem Gefrierpunkt —0,212° aus dem Serum (Gefrierpunkt —0,560°) ein Druck von 3000 mm Quecksilber zur Verfügung stehen, wenn es sich um einen Akt der Filtration handelte. Auch bei stark erniedrigtem Blutdruck hält die Nierensekretion an, und Lindemann[3]) hat beobachtet, daß eine überlebende Niere sogar noch nach dem Stillstehen des Herzens einen positiven Ureterendruck erzeugt, d. h. Harn bildet.

2. Die Sekretion der Niere im mikroskopischen Bild. Heidenhain[4]) hat beim Kaninchen gefunden, daß nach intravenöser Injektion nicht zu großer Mengen von indigoschwefelsaurem Natrium die Glomeruli ungefärbt bleiben, die Zellen der Tubuli contorti allein Farbstoff in

---

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 45. 223. 1901.
[2]) Journ. of Physiol. 35. 52. 1905. Vgl. auch Lamy u. Mayer, Journ. de physiol. et pathol. 8. 258. 1906.
[3]) Ergebn. d. Physiol. 14. 618. 1914.
[4]) Pflüg. Arch. 9. 1. 1874 u. Herrmanns Handb. d. Physiol. 5. 279. 1883.

körniger Form enthalten, und daß die Kanälchen von den Tubulis contortis nach abwärts von dichten Farbniederschlägen erfüllt sind.

Aus den eingehenden Untersuchungen von Höber[1]) geht hervor, daß beim Frosch nach Einbringen eines Sulfosäurefarbstoffs (Säurefuchsin, Trypanrot u. a.) die Epithelien des zweiten, weniger auch die des dritten Abschnitts der Nierenkanälchen von intensiv gefärbten kugelrunden Tröpfchen erfüllt sind. Im Gegensatz zu diesen Farbstoffen, mit denen sich lebende Zellen sonst nicht färben, finden sich nach Einverleibung lipoidlöslicher Farbbasen oder deren Salze (Vitalfarben), die Zellen aller Kanälchenschnitte mit Farbtröpfchen besetzt. Zu diesen Farben verhalten sich die Nierenzellen nicht anders als andere Zellen auch. Aber gegenüber den Farben der ersten Gruppe (den avitalen Farben) ist ein Abschnitt des Kanalsystems sehr verschieden von allen anderen und von allen anderen Zellen.

Auch ohne Verwendung von Farben sind in den Epithelien kugelige Gebilde zu sehen, präformierte Granula, die nach Gurwitsch[2]) entsprechend ihrer verschiedenen Beschaffenheit in drei Gruppen zu teilen sind, in eine, die sich mit Osmiumsäure schwärzt, eine zweite mit gerinnbarem Inhalt und in eine dritte, die wahrscheinlich nur Salzlösung enthält und Vitalfarben nicht oder nur wenig aufnimmt. Der Umstand, daß die Farbstoffe nicht in Körnchen, sondern in der Form transparenter Tröpfchen die Zelle erfüllen, hat zu der Meinung geführt, daß die präformierten Granula nach noch zu besprechenden Gesetzen die Farbstoffe aufnehmen. Die Granula (auch Tonoplasten genannt) gehen durch Aufnahme von Wasser in einen Tropfen konzentrierter Lösung (eine Exkretionsvakuole) über (Lindemann[3])). In diesen konzentrierten Lösungen kann das gelöste Material, sofern es schwerlöslich ist, krystallinisch zu einem kugelförmigen Krystall mit radiärer Strahlung, einem sogenannten Sphärolithen, erstarren.

Das geschieht auch, wie von mehreren Untersuchern[4]) mit voller Sicherheit nachgewiesen ist, bei der Ausscheidung der Harnsäure, die in den Zellen der Tubuli contorti in Form von Sphärolithen gefunden wird. Diese Beobachtungen sind darum von ganz besonderer Bedeutung, weil sie zeigen, daß ein physiologischer Harnbestandteil nach demselben Modus sezerniert wird wie die körperfremden Farbstoffe. Lindemann teilt mit, daß bei den Sauropsiden und bei einigen Mollusken „die Harnsäure von den Tonoplasten gesammelt und in Form von Exkretionsvakuolen ausgeschieden wird". Bei starker Diurese sind nach Lindemann die Epithelien in dem aufsteigenden Teile der Henleschen Schleife und in den gewundenen Kanälchen zweiter Ordnung von Vakuolen erfüllt. Diesen Zwischenakt der Sekretion, die Speicherung in den Drüsenzellen, hat Leschke[5]) mit mikrochemischen Methoden für die normalen gelösten Stoffe des Harns dargestellt. Die Granula liegen vor-

[1]) Physik. Chem. der Zellen u. Gewebe. 4. Aufl. S. 644.
[2]) Pflüg. Arch. 91. 71. 1902.
[3]) Ergebn. d. Physiol. 14. 618. 1914.
[4]) Ebstein u. Nicolaier, Virch. Arch. 148. 337. 1896. Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 41. 410. 1898. Eckert, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 74. 244. 1913.
[5]) Kongr. f. inn. Med.

wiegend an der Basis der Zellen. Bei der Sekretion verarmen die Zellen an Granulis, die, wie bei den Farbstoffen und bei der Harnsäure im mikroskopischen Bilde zu sehen ist, zum Teil als solche, zum Teil nach der Aufnahme von Wasser, als Exkretionsvakuolen (Tröpfchen) in das Kanälchensystem übergehen.

3. Die Wirkung der diuretischen Mittel. Die diuretisch wirkenden Purinderivate, das Kalomel und auch die Salze (z. B. Liquor kalii acetici) beeinflussen die Harnbildung in qualitativ sehr verschiedener Weise. Sie sind imstande, die Wassermenge zu steigern (Wasserdiurese) und die Kochsalzkonzentration und auch die Stickstoffkonzentration zu erhöhen (Kochsalz- bezw. Harnstoffdiurese). Das ist ein sehr wichtiger Anhaltspunkt dafür, daß die Funktionen der Wasserausscheidung und der Konzentrierung in ihrem physikalisch-chemischen Geschehen nahe verwandt sind.

Es ist nicht möglich hier eine Übersicht über alles das zu geben, was zur Begründung und Widerlegung der bekannten Theorien unternommen worden ist. Aus dem vorliegenden Material, von dem einige Hauptpunkte im vorstehenden kurz zusammengefaßt sind, geht für die meisten Autoren unzweifelhaft hervor, daß für die Rückresorptionstheorie nichts bewiesen ist. Nimmt man dazu die physikalische Unmöglichkeit, Filtrationsprozesse einzuführen, so bleibt nichts übrig, als die Harnbildung auf aktive Drüsentätigkeit zu beziehen. Erwähnenswert erscheint noch die Theorie von Lindemann, nach der sich die Harnbildung in folgender Weise abspielt. Durch eine aktive Tätigkeit der Epithelien füllen sich die Harnkanälchen mit einem konzentrierten Harn, dessen Abfluß in der Richtung der Nierenpapille auf das Hindernis der Capillarität der engen Henleschen Schleife stößt. Daher bewegt sich der Harn in der entgegengesetzten Richtung und füllt die Bowmansche Kapsel, in der er aus dem Blut durch Osmose Wasser anzieht, dadurch die Füllung des Kapselraumes so vermehrt, daß die Gefäße des Glomerulus abgesperrt und die Tätigkeit der Tubuli beendet wird. Durch die Füllung des Kanalsystems ist dann der Nierenturgor so gewachsen, daß er eine Entleerung der Kanäle zur Folge hat. Nach dieser Auffassung kommt also dem Glomerulus eine aktive Zelltätigkeit nicht zu, so daß die Tätigkeit der Niere als eine sekretorisch-osmotische zu bezeichnen wäre. Ob diese Auffassung richtig ist, steht dahin. Auch Lindemann ist der Ansicht, daß ein Teil des Wassers durch echte Sekretion der Epithelzellen der Kanälchen übergeht.

Der Akt der Harnbereitung läßt sich also in folgender Weise darstellen. Ist im Blute Überfluß an einem Stoffe vorhanden, der durch die Niere entfernt werden kann, so tritt dieser Stoff in die Nierenzellen ein. Wenn wir die Permeabilität der Zelloberfläche als eine osmotische ansehen, so wird der Durchtritt von gelösten Stoffen nur so lange dauern, bis die Konzentration im Zellinnern die gleiche ist wie in der umgebenden Flüssigkeit. Damit eine Speicherung in der Zelle zustande kommt, ist es notwendig, daß der aufgenommene Stoff aus der Lösung, die das Zellinnere darstellt, herausgenommen wird und somit ein Nachströmen gestattet. Der Übergang der zu sezernierenden Stoffe in eine zweite

Phase, in Systeme von besonderer Dichte, Lichtbrechbarkeit und Konsistenz, wie sie als Granula, Tonoplasten, Exkretionsvakuolen und Sphärolithe beschrieben sind, bewirkt ein Sinken der Konzentration des Sekretionsstoffes in dem flüssigen Protoplasma und ermöglicht eine weitere Aufnahme, so daß die Gesamtkonzentration in der Zelle über die des Blutes steigt.

Für den Vorgang der Speicherung in der Zelle bestehen physikalisch zwei Möglichkeiten. Die Granula können präformiert sein und dem Sekretionsmaterial besondere Löslichkeitsbedingungen bieten. Diese Annahme stößt auf die Schwierigkeit der sehr verschiedenen Löslichkeitsverhältnisse der Ausscheidungsstoffe, die in jedem Falle wäßrig sind wie in der Zelle selbst und so für Konzentrationsverschiebungen wenig günstig erscheinen. Die wahrscheinlichere Annahme ist die, daß die in die Zelle eingedrungenen Stoffe durch Adsorption osmotisch unwirksam und somit angereichert werden. Zur Adsorption gehört eine große Oberflächenentwicklung, die in der Granulabildung gegeben ist. Die große Mannigfaltigkeit der zu sezernierenden Stoffe zwingt dazu, wenn man präformierte Granula annimmt, diesen entweder eine universelle Aufnahmefähigkeit zuzuerkennen oder eine Zahl qualitativ verschiedener Granula (Gurwitsch) anzunehmen, die zum Teil in einer Zelle vereinigt oder in verschiedenen Zellen und verschiedenen Kanalabschnitten angeordnet sein können. Ribbert[1]) hat nach gleichzeitiger Injektion von indigschwefelsaurem Natrium, Carmin und Harnsäure die drei Körper in verschiedenen Kanalabschnitten getrennt voneinander gefunden. Da bei der Sekretion Granula aus der Zelle abgegeben werden und bei gesteigerter Tätigkeit sich neu bilden, so ist es naheliegend anzunehmen, daß sich die Granula unter dem Einfluß der zu sezernierenden Stoffe bilden, daß also die Granula nicht präformiert sind, sondern als Reaktionsprodukte in der Zelle auftreten. Die Granulabildung ist ein Differenzierungsvorgang im Protoplasma, der zum Auftreten einer festeren Phase (eines Gels) in dem kolloiden Zellinhalt (Sol) führt. Hofmeister hat zuerst darauf hingewiesen, daß die Salze, die den Lösungszustand von Eiweiß am energischsten fällend beeinflussen, auch die größte diuretische Wirkung haben. Auch die anderen Diuretica (Coffeïn, Kalomel) sind Eiweißfällungsmittel. Und da diese Mittel die Wasserdiurese ebenso begünstigen wie die Konzentrierungsvorgänge, so ergibt sich daraus ein Anhalt dafür, daß die Sekretionsvorgänge in der Niere in ihrem intracellulären Akt Zustandsänderungen des Zellinhalts sind, die in der Bildung eines festeren Produktes (Granula) aus Zellinhalt und Sekretionsmaterial bestehen.

Wie die mikroskopische Betrachtung bei der Ausscheidung der Harnsäure und der Farbstoffe zeigt, werden die Granula in toto in das Kanalsystem abgegeben. Durch welche Kräfte die Wanderung durch den Querschnitt der Zelle erfolgt, ist nicht genau zu sagen. Es liegt nahe, bei der Verschiedenheit der Oberflächenbeziehungen der festen Zellbasis und des freien Zellsaumes an Oberflächenkräfte zu denken. Wenn die Granula die Oberflächenspannung des freien Zellraumes herab-

[1]) Zeitschr. f. allg. Physiol. 4. 201. 1904.

setzen, also oberflächenaktiv sind, so wird ihr Weg bis dorthin dem Verständnis keine Schwierigkeiten bieten.

Nach dieser Vorstellung, die wenigstens im Rohen ein Bild der Nierensekretion gibt, gehen in den Harn mit den Ausscheidungsstoffen Zellbestandteile über. Die kolloidalen Stoffe, die sich auch im normalen Harn finden, können mit diesem Sekretionsprozeß zusammenhängen.

Wenn wir gemäß dem Stande unserer Kenntnisse darauf verzichten, die Ausscheidung von Wasser und gelösten Harnbestandteilen mit Sicherheit in den verschiedenen Abschnitten der Niere zu lokalisieren und wenn wir daran festhalten, daß die Funktion der Wasserausscheidung und der Konzentrierungen in ihrem physikalisch-chemischen Geschehen einander nahe verwandt sind, so ist doch gewiß nichts verkehrter, als die Funktion der Niere als ein unteilbares Ganzes aufzufassen. Die eingehende Beobachtung lehrt, daß jeder einzelne Harnbestandteil im allgemeinen seine eigene Art der Ausscheidung hat, die von manchen

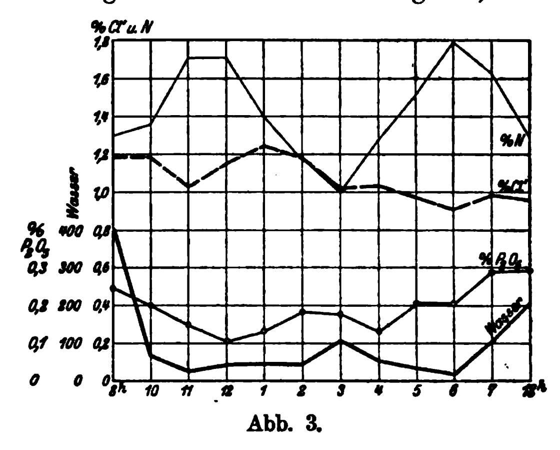


Abb. 3.

Stoffen, die gleichzeitig im Harn erscheinen, unabhängig ist, von anderen aber beeinflußt wird. Ein anschauliches Bild dieser Verhältnisse gibt die Beobachtung der Konzentrationsverhältnisse im Stundenversuch, d. h. die Analyse in stündlichen Zwischenräumen entleerter Harnportionen.

Ein hinreichend großes Material lehrt, daß die Konzentrierung des Kochsalzes ganz unabhängig von der des Harnstoffs, die Konzentrierung des Traubenzuckers in der Niere des Diabetikers unabhängig von der Konzentrierung der anderen untersuchten Stoffen erfolgt, daß aber die Harnstoffkonzentrationskurve beeinflußt wird durch die Höhe der Phosphorsäureausscheidung und durch die Purine. Diese Unterstützung der Nierenarbeit durch Produkte des normalen Stoffabbaues bedeutet, daß im Körper selbst Stoffe gebildet werden, die diuretisch wirken.

Ein Bild von der Arbeit einer gesunden Niere gibt die Abb. 3, in der im Stundenversuch die Wasserausscheidung und die Konzentrationen von Cl′, N und P_2O_5 aufgezeichnet sind. Die Nierenarbeit bei diabeti-

scher Glykosurie stellt Abb. 4 dar, in der Wasser, spez. Gew. und die Konzentrationen von Cl′, N, P_2O_5 und Zucker verzeichnet sind.

Der ständige und voneinander ganz unabhängige Wechsel der Konzentrationen gewährleistet die Anpassungsfähigkeit der Niere an die stets wechselnden Ausscheidungserfordernisse.

Daß diese Teilfunktionen unabhängig voneinander sind, sehen wir unter pathologischen Verhältnissen, so bei dem Diabetes insipidus.

Der Diabetes insipidus. Beziehungen des Nervensystems und der endokrinen Drüsen zur Nierensekretion.

Der Diabetes insipidus ist eine mit sehr starker Vermehrung der Harnmenge und damit auch des Durstes einhergehende Krankheit, die

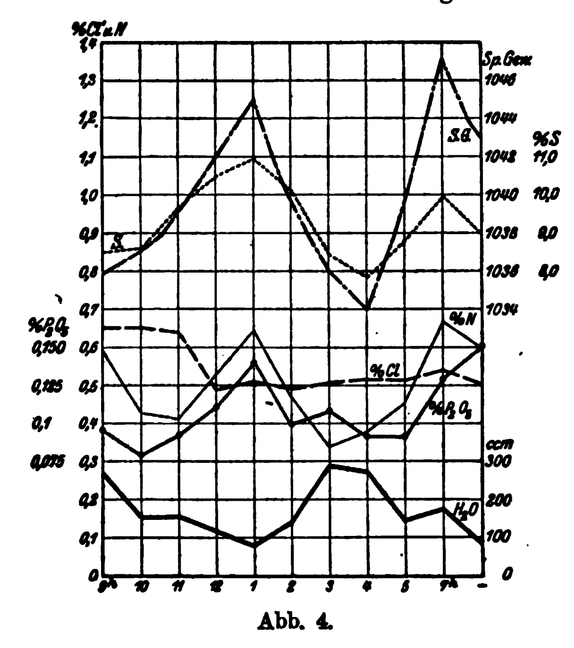


Abb. 4.

immer bei anatomisch intakten Nieren, in der größeren Zahl der Fälle idiopathisch, und auch häufig familiär, bei einer kleineren Zahl als Folge cerebraler Affektionen (Hirnlues, Tumor cerebri) und besonders als Symptom von Erkrankungen der Hypophyse auftritt. Aber auch die Kranken, die keinen grob anatomischen Befund am Nervensystem haben, zeigen eine neuropathische Konstitution. Diese Tatsachen und die sicheren Beobachtungen, daß der Diabetes insipidus in Familien auftritt, in denen auch der Diabetes melitus heimisch ist, und daß aus der Harnruhr eine Zuckerharnruhr wird, weisen auf die nervösen Bedingungen der Harnbildung hin und machen eine kurze Darstellung der Abhängigkeit der Niere vom Nervensystem erforderlich.

Die Niere funktioniert wie das Herz auch nach Loslösung von allen nervösen Verbindungen, die in zahlreichen vom Vagus und Sympathikus stammenden Fasern bestehen. Gleichwohl ist die Tätigkeit der Niere von vielen Punkten des Nervensystems aus nach verschiedenen Richtungen zu beeinflussen. So ist bekannt, daß nach psychischen Erregungen, z. B. bei Angst, eine Polyurie auftritt, wie auch beim Abklingen ernsthafterer Erschütterungen des Zentralnervensystems, so nach dem epileptischen und migränösen Anfall. Durch psychische Erregung kann aber nicht nur die Harnmenge steigen, sondern auch der Harn in anderer Weise verändert werden. Zu diesen Veränderungen gehören die der Reaktion (Alkalinurie) und die der Löslichkeiten von Harnsäure und Harnsalzen, die bei Neuropathen als objektives Symptom des krankhaften nervösen Zustandes so häufig sind und später besprochen werden sollen. Ob in diesen Zusammenhang auch die nach seelischen Erschütterungen auftretende Glykosurie gehört, mag zweifelhaft sein. Weniger bekannt, aber von der gleichen Bedeutung für Arzt und Kranken wie die psychische Glykosurie ist die Albuminurie, die nach Gemütsbewegungen und geistiger Überanstrengung (Senator[1]) auftritt, die auch von E. Meyer und Jungmann[2]) an Kindern mit orthostatischer Albuminurie einwandfrei festgestellt ist. Weiterhin ist ein völliges Versagen der Niere, eine Anurie, auf nervöser Basis bekannt, weniger gesichert als Folge einer zentralen Störung (Hysterie), aber sicher reflektorisch bei krankhaften Ereignissen in den ableitenden Harnwegen, bei operativen Eingriffen an einer Niere und bei akuter diffuser Peritonitis.

Polyurie tritt auf nach dem Zuckerstich (Claude Bernard), auch bei Verletzungen des Hirnstammes und des Großhirns, nach Durchschneidung des Nervus splanchnicus maior auf der entsprechenden Seite nach Abklingen des durch den Schnitt gesetzten Reizes, da die Reizung des Splanchnikus die Harnsekretion einschränkt. Polyurie tritt ferner auf nach Reizung des Vagus, dessen Durchschneidung hemmend wirkt. Die ursprüngliche Annahme von Eckhard[3]), daß es sich bei diesen Wirkungen um sekretorische Nierennerven handelt, wurde von der Schule Carl Ludwigs bekämpft, die in den Veränderungen der Nierensekretion nur die Folgen vasomotorischer Einflüsse sah. Die Richtigkeit der Meinung Eckhards wurde aber durch die neuere Forschung bewiesen.

E. Meyer und Jungmann[4]) machten die sehr wichtige Entdeckung des Salzstichs; sie fanden, daß der nach dem Polyurie bewirkenden Zuckerstich gebildete Harn eine weit, bis 10 mal, höhere Kochsalzkonzentration hat als normaler Harn. Diese Autoren und Rohde[5]) fanden bei der Polyurie nach Splanchnikusdurchschneidung höhere Konzentrationen sowohl für Kochsalz als auch für andere gelöste Stoffe (Rohde) in dem Harn der der Durchschneidung entsprechenden Niere. Asher[6])

---

[1]) Die Erkrankungen der Niere in Nothnagels Handbuch. 2. Aufl. S. 17.
[2]) Jahreskurse der ärztlichen Fortbildung. V. 1914.
[3]) Beitr. z. Anat. u. Physiol. 4—6.
[4]) Kongr. f. inn. Med. 1913. 211.
[5]) Ebenda S. 223 u. Korrespondenzbl. f. Physiol. 1913.
[6]) Korrespondenzbl. f. Physiol. 27. 584. 1913.

fand das gleiche bei einseitiger Vagusreizung nach doppelseitiger Trennung vom Splanchnikus in der der Vagusreizung entsprechenden Seite. Da diese Veränderungen der Nierensekretion noch wochenlang nach dem operativen Eingriff bestehen (Rohde) und durch Veränderungen des Blutdrucks oder durch Gefäßerweiterung nicht bedingt sind, so kann die nervöse Beeinflussung sekretorischer Vorgänge in der Niere nicht länger bezweifelt werden.

In engster Beziehung zu der Bedeutung des Nervensystems für die Nierensekretion stehen die Einflüsse, die die Blutdrüsen auf die Harnbildung bezw. auf den Wasserhaushalt ausüben. Bei Erkrankungen der Schilddrüse, bei dem Myxödem und besonders bei gewissen, mit degenerativen Erscheinungen im Gebiet der peripheren Neurone einhergehenden Sklerodermieen haben wir Ödeme gesehen, die durch kein anderes Mittel oder Verfahren zu beseitigen waren, als durch Schilddrüsenpräparate. Diese Wirkung von Schilddrüsenpräparaten [1]) ist von ebenso großer praktischer Bedeutung wie die der Hypophyse, deren Erkrankung nicht selten einen Diabetes insipidus zur Folge hat.

Bezüglich der Beeinflussung der Diurese durch die Hypophyse und durch Hypophysenextrakte sind folgende Tatsachen sichergestellt.

Intravenöse und subkutane Injektionen von Extrakten des Infundibularteiles bewirken beim Tier eine mit Erweiterung der Nierengefäße einhergehende kräftige Diurese. Mechanische und thermische Reizung der freigelegten Hypophyse machen Polyurie für mehrere Tage. Ebenso wirkt Exstirpation des Hinterlappens oder Durchtrennung des Hypophysenstiels. Polyurie und Diabetes insipidus tritt auf bei Erkrankungen der Hypophyse, so bei der hypophysären Dystrophia adiposogenitalis, bei luischen Prozessen und bei Tumoren [2]), und zwar sowohl bei Zerstörung des Hinterlappens, Vernichtung des Infundibulums und Erhaltung des Vorderlappens [2 3]), als auch bei Zerstörung des Hinterlappens, der Pars intermedia und des Vorderlappens. In Widerspruch damit wirken aber subkutane Injektionen beim Menschen Diurese mindernd [4]). Nach eigenen Beobachtungen sind die Erfolge bei Gesunden und chronischen Nierenkranken nicht konstant und auch nicht sehr stark, nicht annähernd so stark wie bei dem Diabetes insipidus. Bei solchen Kranken kommt es in den Stunden nach der Injektion zu einer ganz außerordentlichen Herabminderung der Harnmenge, Aufhören des Durstes und des Trockenheitsgefühls. Die Harnsperre tritt auch unter Ansteigen des Körpergewichts dann ein, wenn der Kranke dieselben großen Flüssigkeitsmengen aufnimmt wie an den Vergleichstagen [5]).

Da die Versuche am Menschen, die eine Hemmung der Diurese durch Hypophysenpräparate ergeben, in dem Zusammenhange mit einer den Menschen betreffenden Erkrankung größere Beachtung verdienen

---

[1]) Coronedi, Biochem. Zentralbl. 9. 318. 1909. Eppinger, Pathol. u. Therap. des Ödems. Berlin 1916. L. Lichtwitz, Therapeut. Monatshefte 1916. XII. 1917.

[2]) Simmonds, Münch. med. Wochenschr. 1913. 127; 1914. Nr. 4.

[3]) Goldzieher, Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. 1913. 282.

[4]) von den Velden, Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 45.

[5]) L. Lichtwitz u. F. Stromeyer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 116. 127. 1914.

als abweichende Versuche am Tier, so muß der Diabetes insipidus als Folge einer Schädigung bestimmter Teile und Funktionen der Hypophyse, als eine hypophysäre Ausfallserscheinung aufgefaßt werden, womit aber nicht gesagt sein soll, daß alle Fälle hypophysärer Herkunft sind.

Über das Wesen der Polyurie bei dem Diabetes insipidus besteht noch keine einheitliche Meinung. Und eine solche ist vielleicht auch gar nicht möglich, weil unter die Diagnose eines Diabetes insipidus leicht Polyurien sehr verschiedener Bedeutung eingereiht werden.

Sicher ist, daß eine krankhafte Vermehrung des Durstes und der Flüssigkeitsaufnahme bei normalen Nieren, Gefäßen und Geweben zu einer Vermehrung der Harnmenge führt und zu einer der Flüssigkeitszufuhr entsprechenden Harnverdünnung. Die eine Auffassung geht also dahin, daß dem Diabetes insipidus eine primäre Polydipsie zugrunde liegt. Solche Fälle gibt es unzweifelhaft. Aber diese Fälle haben mit dem echten Diabetes insipidus nichts zu tun. Nach der Meinung anderer beruht der Diabetes insipidus auf einer erhöhten Reizbarkeit der Wasserausscheidungsfunktion der Niere. Wenn das ausschließlich richtig wäre und alle andern Nierenfunktionen normal abliefen, so müßte die Größe des Durstes und der Harnmenge unabhängig sein von Zulagen fester Stoffe, die in gelöstem Zustande im Harn ausgeschieden wären. Das ist aber nicht der Fall.

Nach der Meinung von Tallquist[1]) und E. Meyer[2]) hat der Diabetes insipidus seinen Grund in einem Verlust der Fähigkeit der Niere zu konzentrieren. Die Niere wird dadurch gezwungen, die gelösten Bestandteile in großer Verdünnung auszuscheiden. Die Polyurie ist also die Folge der Konzentrationsschwäche, und die Polydipsie die Folge der Polyurie. Wenn man unter Konzentrationsfähigkeit der Niere die Bereitung eines Harnes versteht, in dem die Summe der gelösten Stoffe und ihr Maß, die Gefrierpunktserniedrigung, größer ist als im Blutplasma, oder wenn man Konzentrationsfähigkeit die Möglichkeit, Harne von wechselnder Konzentration zu bilden[3]), nennt, so trifft die Definition nicht zu. Nach den dieses Kapitel einleitenden Ausführungen kann man nicht von einer einheitlichen Konzentrierungsfunktion der Niere sprechen, sondern muß die Teilfunktionen berücksichtigen, die unabhängig voneinander erfolgen. Unter einer Teilkonzentration kann man danach nur die Fähigkeit der Niere verstehen, einen Stoff über seinen Plasmawert in den Harn zu geben. Alle Unterschiede in der Konzentration, die unter diesem Plasmawert liegen, die zweckmäßig als Verdünnungsbreite bezeichnet werden, sind für die Bedeutung der Konzentrationsfähigkeit belanglos. Bei unseren sehr zahlreichen Untersuchungen an Gesunden, Nierenkranken der verschiedensten Art und Fällen von Diabetes insipidus haben wir einen dieser Begriffsbestimmung entsprechenden Funktionsverlust für die Konzentrierung von Stickstoff (Harnstoff) noch nie gefunden. Und

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 49. 181.

[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 82. 1. 1905; Fortschr. d. deutsch. Klin. II. 283. 1910; Zeitschr. f. klin. Med. 77. 158. 1913.

[3]) Forschbach u. Weber, Zeitschr. f. klin. Med. 73. 221. 1911.

bei den von uns untersuchten Fällen von Diabetes insipidus haben wir bisher nichts anderes gesehen, als den Verlust der Fähigkeit, das Kochsalz (Chlorion) zu konzentrieren.

Um diesen Funktionsausfall festzustellen, wird eine Methode angewandt, bei konstanter Flüssigkeitszufuhr eine größere Menge Kochsalz (10 g) zuzulegen und dann, am besten im Stundenversuch, zu sehen, ob eine Konzentrationssteigerung im Harn über den Serumwert eintritt. Diese Probe ist aber nur dann eindeutig, wenn sie wie beim Normalen positiv ausfällt. Das negative Ergebnis bei dem Diabetes insipidus sagt nur etwas darüber aus, daß die Niere die höhere Konzentration nicht leistet, aber nicht, daß sie sie nicht leisten kann. Es wäre sehr wohl möglich, daß der Organismus Wasserreserven mobilisiert und mit ihnen das Salz in verdünnter Lösung sezerniert. Eine für die Er-

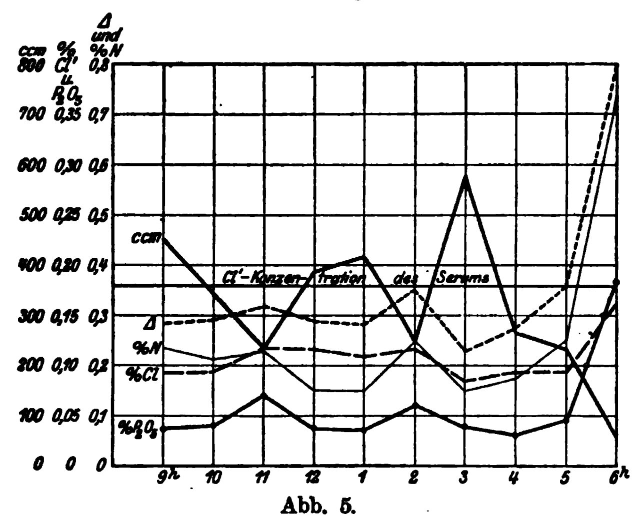


Abb. 5.

kenntnis bessere, aber für den Kranken unangenehme und mitunter sogar zu bedrohlichen Erscheinungen führende Methode, ist der Durstversuch. Daß bei diesem, besonders bei gleichzeitiger Kochsalzzufuhr, der Harn des an Diabetes insipidus Erkrankten einen höheren Kochsalzgehalt bekommen kann, als dem normalen Kochsalzgehalt des Blutserums entspricht, ist nicht zu bezweifeln. Von besonderem Interesse ist ein Fall von Socin [1]), in dem bei einem solchen Versuch der Harn einen Kochsalzgehalt von 0,75%, eine Gefrierpunktserniedrigung von 1,15° hatte. Am Ende des Durstversuches war der Gefrierpunkt des Serums auf —0,69° (normal 0,56°) gesunken, der Kochsalzgehalt des Serums auf den ungewöhnlich hohen Wert von 1,03% (normal ca. 0,6%) gestiegen. Auch unter diesen Verhältnissen hatte also die Niere in bezug auf die Konzentrierung von Kochsalz völlig versagt. Selbst diese Methode wird daher leicht zu falschen

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 78. Heft 3/4. 1913. Den 2. Fall von Socin kann ich als Diabetes insipidus nicht anerkennen.

Schlüssen führen, wenn man nicht gleichzeitig das Blutserum untersucht. Das Verhalten des Gefrierpunktes, also der gesamten molaren Konzentration, oder auch das Verhalten des spezifischen Gewichts kann keinen Aufschluß geben, da eine tiefe Kochsalzkonzentration und eine hohe Stickstoffkonzentration leicht dem Harn eine höhere Gesamtkonzentration verleihen, als dem molaren Serumwert entspricht.

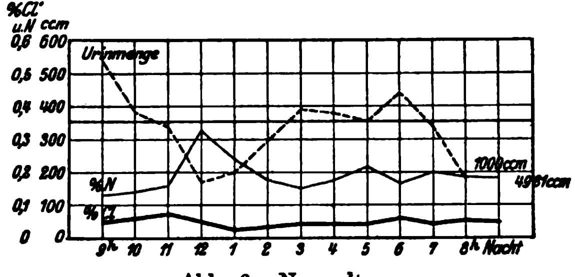


Abb. 6. Normaltag.

Das wird deutlich am folgenden Stundenversuch bei einem Falle von Diabetes insipidus [1]), bei dem zufälligerweise in der letzten Stunde eine kleine Menge konzentrierteren Harnes ausgeschieden wurde, der

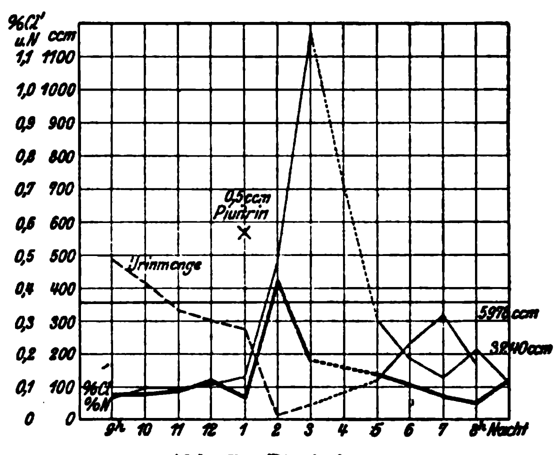


Abb. 7. Pituitrintag.

einen Gefrierpunkt von —0,800°, einen Stickstoffgehalt von 0,733°/₀, einen Phosphorsäuregehalt von 0,185°/₀, und einen Chloriongehalt von 0,160°/₀ hatte, obwohl die Kranke an diesem Tage eine Zulage von 12 g Kochsalz erhalten hatte (Abb. 5).

Bei derselben Kranken gelang es durch Harnstoffzuführung eine Gefrierpunktserniedrigung unter den Serumwert zu erzielen.

---

[1]) L. Lichtwitz, 27. Kongr. f. inn. Med. 1910. 756; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 65. 128. 1911.

Die Differentialdiagnose zwischen primärer Polydipsie und Konzentrationsverlust der Niere hat also große Schwierigkeiten. Sie ist aber möglich durch die Wirkung der Injektion von Hypophysenpräparaten. So sahen wir [1]) bei einem Fall von Diabetes insipidus nach der ersten Pituitrininjektion eine außerordentliche Verminderung der Harnmenge auf 22 ccm in einer Stunde mit 0,420% Cl′ und 1,170% Stickstoff. Die Verminderung der Harnmenge hielt mehrere Stunden an. Aber in den folgenden Stunden war der Kochsalzgehalt bereits weit unter dem normalen Serumwert (Abb. 6 Normaltag, Abb. 7 Pituitrintag).

Bei wiederholten Injektionen war bei diesen Kranken die starke Harnverminderung, aber nie mehr eine Erhöhung des Kochsalzgehalts

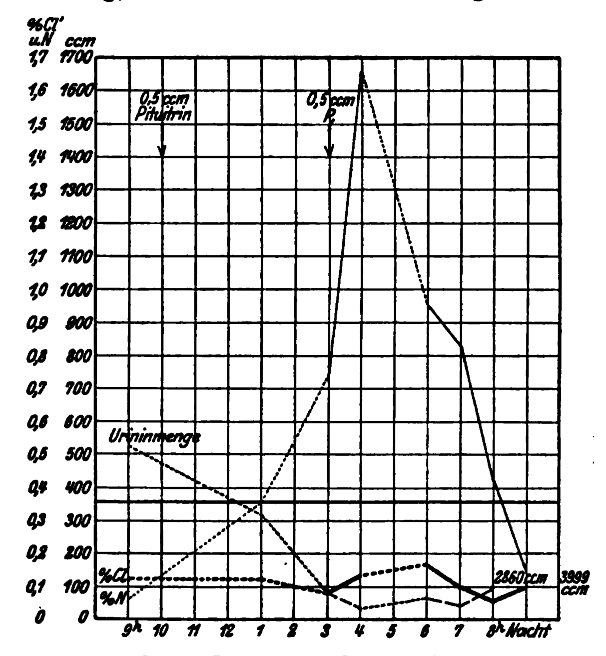


Abb. 8. Pituitrin und Kochsalzzulage.

über den Serumwert zu erzielen, auch nicht, wenn gleichzeitig eine Kochsalzzulage gegeben wurde (Abb. 8). Ebenso verhielt sich ein zweiter Patient mit Diabetes insipidus. Nur an einem Versuchstag traten nach Pituitrininjektionen vorübergehende geringe Erhebungen über den Serumwert ein.

Diese Versuche beweisen eindeutig, daß nicht primäre Polydipsie oder primäre Polyurie den Diabetes insipidus verursachen, sondern der Verlust der Fähigkeit, das Kochsalz zu konzentrieren. Auch eine gelegentliche geringfügige Steigerung über den normalen Serumwert ändert an der Eindeutigkeit nichts, weil der Ausfall nach der physikalisch-chemischen Definition kein absoluter zu sein braucht, und weil der

[1]) Lichtwitz u. Stromeyer, l. c.

Fehler, der unter normalen Einflüssen, die auf die Niere wirken, dauernd besteht, unter besonderen Bedingungen verschwinden kann. Aber stets bleiben die Leistungen des Organs weit hinter der Norm zurück, so daß die Schwäche der Funktion auch in einer eben positiven Konzentrationsleistung noch in die Erscheinung tritt.

Die etwas ausführlichere Darstellung dieser Verhältnisse war nötig, weil Dinge von der größten prinzipiellen Wichtigkeit hierdurch veranschaulicht werden. Zunächst erkennen wir das Sein und die Bedeutung der Teilfunktionen der Niere. Sodann wird klar, daß eine sehr erhebliche Funktionsschädigung der Niere bestehen kann, ohne daß die Niere in pathologisch-anatomisch nachweisbarer Art erkrankt ist. Besonders aber bietet das Studium des Diabetes insipidus das beste Material, die Begriffe von Konzentrierungsfunktion und Konzentrationsarbeit der Niere abzuleiten und zu begründen.

Alle diese Ergebnisse sind wichtig, ja unerläßlich bei der Betrachtung der Funktionen erkrankter Nieren.

Siebzehntes Kapitel.

Die Niere. II.

Nierenfunktionen bei Nierenkrankheiten.

Bekanntlich kommt es im Verlauf von Nierenerkrankungen zu Retentionen von Wasser, Kochsalz, Harnstoff, Harnsäure und anderen körpereigenen Stoffen, sowie auch von körperfremden Stoffen, von denen insbesondere Arzneimittel (Jodkali u. a.) eine große praktische Bedeutung haben. Die nächstliegende Annahme ist die, daß die Ursachen dieser Retentionen in der Niere selbst liegen, also renale sind. Jedoch erleidet diese Annahme von vielen Seiten immer stärkere Einschränkungen. Der Grund dafür ist der, daß es bei gewissen Erkrankungen der Nieren zu Ablagerungen von Wasser, Salzen und Stickstoff in den Organen und Geweben kommt. Über die Genese dieser Ödeme werden wir später zu sprechen haben. Man muß, wenn uns auch die feineren Mechanismen noch ganz unbekannt sind, für ihre Entstehung eine krankhafte Durchlässigkeit der Gefäße oder eine gesteigerte Kapazität der Organe und Gewebe oder das Zusammenwirken dieser beiden Veränderungen annehmen, die man extrarenale Faktoren nennt. (S. Ödem.)

Über die Schädigungen der Nierenfunktionen bei Nierenkrankheiten gibt es eine Riesenliteratur. Wenn wir uns über diese für Diagnose und Therapie sehr bedeutungsvollen Verhältnisse einen Überblick verschaffen wollen, so müssen wir von klaren Grundbegriffen ausgehen.

Der Normale scheidet Wasser und die der Nahrung entstammenden löslichen Stoffe in der Menge aus, die der Aufnahme entsprechen; er

befindet sich also in einer Gleichgewichtsbilanz. Eine solche Bilanz unterhält der Gesunde mit Hilfe seiner sämtlichen Nierenfunktionen, d. i. durch die Wasserausscheidung und durch die Konzentrierungen. Eine vollständige Bilanz kann aber auch ein Nierenkranker aufrecht erhalten, der bei guter Wasserfunktion die Fähigkeit das Kochsalz zu konzentrieren verloren hat, dessen Niere also etwa so arbeitet wie im Diabetes insipidus. Dieser Kranke braucht zur Ausscheidung (Ausschwemmung) eine größere Wassermenge. Daraus ergibt sich, daß nicht die Bilanz, auch wenn sie für alle Stoffe wie beim Gesunden sich verhält, etwas über die Nierenfunktionen aussagt, sondern daß wir nur aus der Betrachtung der Wasserausscheidung und der Konzentrationen Kenntnis von dem Verhalten der Niere bekommen.

Nun haben wir als eine sichere Tatsache kennen gelernt, daß die Wasserfunktion und die Konzentrationsfunktionen unabhängig voneinander arbeiten und auch unabhängig voneinander geschädigt sein können. Diese Unabhängigkeit ist aber in einer kranken Niere keine unumschränkte. Es kann vielmehr die besondere, vielleicht eine der maximalen Arbeit nahe Inanspruchnahme der einen Funktion sekundär fördernd oder hemmend auf eine andere Funktion wirken. Wenn z. B. bei einer Belastung mit Kochsalz die Kochsalzkonzentration auf normale Werte steigt, sich damit also als normal erweist, aber gleichzeitig die Wasserausscheidung sinkt, so wird man eine sekundäre Beeinträchtigung der Wasserfunktion, also einen renalen Vorgang, dann annehmen müssen, wenn die Kochsalzzulage vollständig ausgeschieden wird. Bei gleichzeitiger Kochsalzretention muß man auch an extrarenale Faktoren denken. Für die praktisch-therapeutische Einschätzung ist aber der Wert der Beobachtung unabhängig von ihrer Deutung. Sekundäre Beeinträchtigung einer Funktion bei Inanspruchnahme einer anderen sehen wir z. B. dann, wenn eine Wasserzulage gut ausgeschieden wird, aber gleichzeitig die Kochsalzkonzentration stark sinkt und diese Senkung die vermehrte Wasserdiurese überdauert, so daß eine negative Kochsalzbilanz die Folge ist. Wir müssen also bei Beobachtung Nierenkranker darauf achten, wie sich die einzelnen Nierenfunktionen verhalten, und wie die Beanspruchung einer Nierenfunktion auf die anderen wirkt. Ist diese Beeinflussung im Gegensatz zu den eben angeführten Beispielen eine positive, so kommt dem Stoff, dessen Ausscheidungsverhältnisse wir prüfen, die Bedeutung eines Diureticums zu.

Eine rationelle Nierenfunktionsprüfung muß alle diese Umstände beachten. An Empfehlung von Methoden hat es nicht gefehlt. Die überwiegende Mehrzahl ist nicht nach dem Prinzip der Teilfunktionen aufgestellt, sondern will nichts anderes und kann nichts anderes als zeigen, in welcher Zeit und in welcher Menge ein beliebiger Stoff den Körper durch die Nieren verläßt. Man hat zu diesem Zweck Stoffe gewählt, die entweder selbst farbig oder durch einfache Farbenreaktionen leicht nachweisbar sind. Da es viele solche Stoffe gibt, die man bisher nicht angewandt hat, so ist zu fürchten, daß die Zahl dieser Prüfungsmethoden sich noch vermehren wird. Eine allgemeine praktische Bedeutung haben diese Versuche nicht, mit Ausnahme der Jodprobe, die man dann anwenden soll, wenn man wissen will, wie Jod aus dem

Körper ausgeschieden wird. Etwas Allgemeines über die komplexe Nierenarbeit kann eine einzige Methode überhaupt nicht ergeben. Wie sehr die einzelnen Stoffe ihre eigenen Ausscheidungsmechanismen haben, zeigen gerade die vielfachen Beobachtungen, daß die Sekretion des Jods nicht einmal etwas über die Ausscheidung des ihm so nahe verwandten Chlors ergibt[1]).

Wir haben bei der Beurteilung der Ergebnisse der Methoden bisher immer nur die praktische Frage mit ihren therapeutischen Folgen berücksichtigt. Ein großer Teil dieser Untersuchungen ist aber unternommen zur Lösung physiologisch-pathologischer Probleme, insbesondere der Frage, von welchen Nierenabschnitten die einzelnen Substanzen ausgeschieden werden. So hat Schlayer[2]), gestützt auf Tierversuche, bei denen er nach Eingabe verschiedener die Nieren schädigender Gifte das Nierenvolumen und die Ausscheidung von Wasser, Kochsalz, Jodkali und Milchzucker prüfte, die Nephritiden in vaskuläre (d. h. glomeruläre) und tubuläre eingeteilt, indem er den einzelnen Stoffen bestimmte Ausscheidungsstätten zuschrieb. Diese sehr umfangreichen Untersuchungen haben ebensowenig wie andere ihren Zweck, Ausscheidungen und Ausscheidungsdefekte auf bestimmte Nierenabschnitte zu beziehen, erfüllt. Da die physiologische Forschung auf diesem Gebiet kein sicheres Tatsachenmaterial als Grundlage zur Verfügung stellen kann, da, wie wir beim Diabetes insipidus gesehen haben, ein schwerer Funktionsverlust ohne anatomischen Befund bestehen kann, und da eine pathologisch-anatomische Veränderung noch nicht immer etwas darüber aussagt, daß und inwieweit die Funktion geschädigt ist, so müssen wir bei der Auswertung unserer klinischen Untersuchungen nach der Richtung der physiologischen Topographie der Niere möglichst zurückhaltend sein.

Eine Funktionsprüfung der Niere, die sich auf die Lehre der Teilfunktionen und der sekundären Beeinflussung der Funktionen gründet, ist in erschöpfendem Maße nur mit Hilfe eines Laboratoriums durchzuführen. Eine aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen ausgebildete, den meisten Bedürfnissen der Praxis genügende und so einfache Funktionsprüfung, daß sie von jedem vorgenommen werden kann, soll weiter unten beschrieben werden. Das von uns geübte Verfahren hat mit dem anderer gemeinsam, daß in einer Periode der Nahrungs- und Flüssigkeitsbilanz Belastungen mit Wasser, Kochsalz und Harnstoff unter gleichzeitiger Kontrolle des Körpergewichts gemacht werden. Da es aber nicht darauf ankommt, die Bilanzen allein festzustellen, sondern die maximalen Konzentrationen zu erkennen, so ist die Untersuchung vieler Harnportionen notwendig. Die Analyse der zweistündlichen Harnmengen, also der Zweistundenversuch, hat sich uns als völlig ausreichend erwiesen.

---

[1]) v. Monakow, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 102. 248. 1911; 115. 47, 224. 1914; 116. 1; vgl. auch Volhard u. Fahr, Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914.

[2]) Pflügers Archiv 102. 311. 1911. Schlayer u. Hedinger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 90. 1. 1907; Schlayer u. Takayasu, ebenda 98. 17. 1910; 101. 333. 1911. Schlayer, Medizin. Klinik 1912. Beiheft 9; Kongress f. inn. Med. 1912. 501.

Stellt man die Nierenarbeit in Kurven dar, in denen die Wasserausscheidung, das spezifische Gewicht und die Konzentrationen von Cl′ und Stickstoff verzeichnet sind, so fällt beim Gesunden der ganz unregelmäßige Verlauf der Linien ins Auge, der durch die Ansprech-

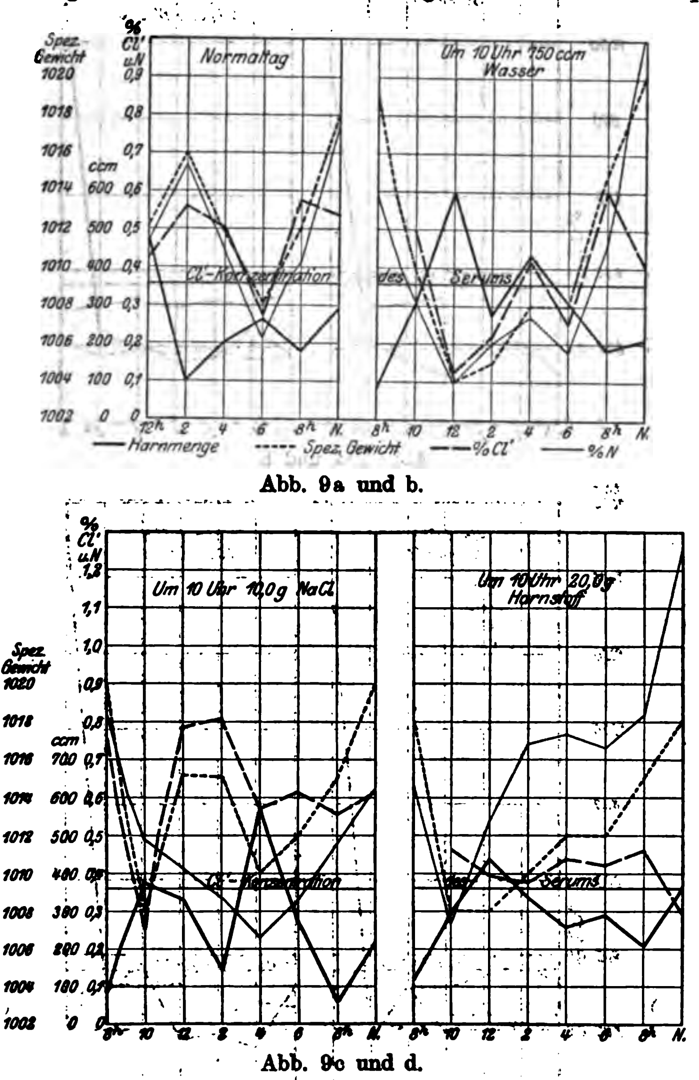


Abb. 9a und b.

Abb. 9c und d.

barkeit der Nierenfunktionen bedingt ist. Man sieht nach der Wasserzulage die Wasserausscheidung steil ansteigen unter gleichzeitigem Sinken des spezifischen Gewichts und der Konzentrationen, und man sieht nach Zulage der festen Stoffe die entsprechenden Konzentrationen und das spezifische Gewicht wachsen (Abb. 9a—d).

Bei Nierenkranken ändern sich diese Verhältnisse in der wechselvollsten Weise. Es ist nicht möglich, hier ausführlich darauf einzugehen.

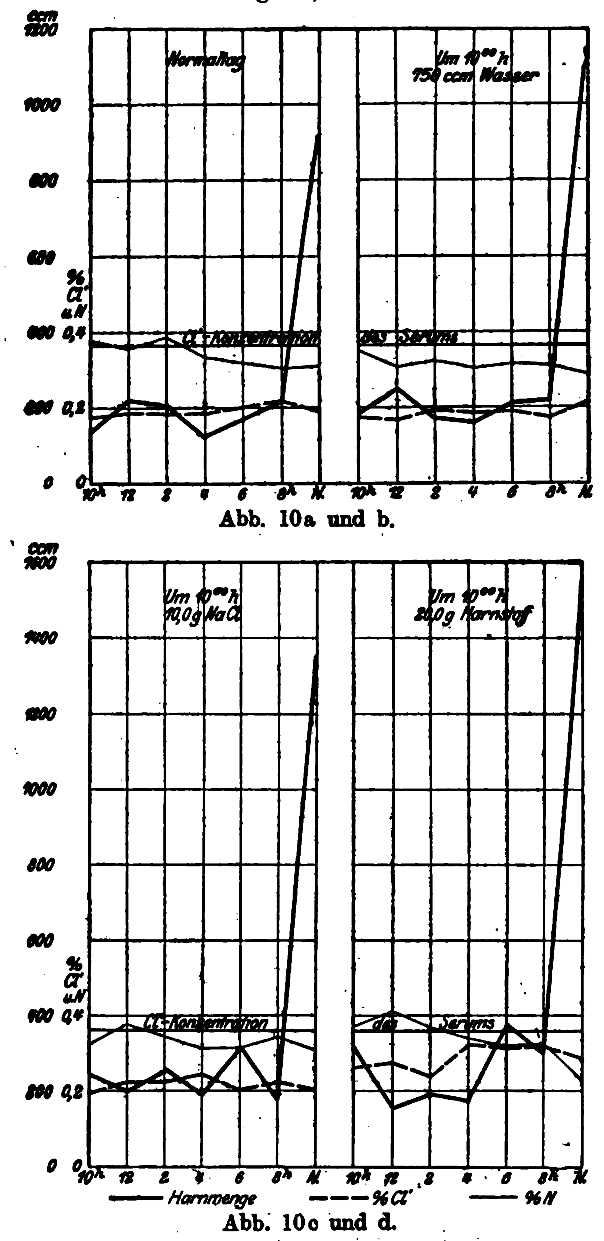


Abb. 10a und b.

Abb. 10c und d.

Nur ein Zustand von sehr großer Bedeutung muß geschildert werden. Das ist der Zustand der Niereninsufficienz, der Zwangspolyurie mit

fixiertem spezifischen Gewicht (Hyposthenurie), der sich bei akuten Nephritiden gelegentlich, bei chronischen Nierenkranken, und zwar sowohl bei der chronischen diffusen Nephritis im dritten Stadium (sekundäre Schrumpfniere), als auch bei der vorgeschrittenen Sklerose der kleinen Nierenarterien (genuine Schrumpfniere) findet. Diese Kranken haben eine Polyurie und eine besondere Vermehrung der nächtlichen Harnmenge (Nykturie). Trotz der großen Wasserausscheidung ist ihr Wasserausscheidungsvermögen schwer geschädigt, so daß eine Zulage von Wasser keine Harnvermehrung bewirkt. Die Konzentration von Cl′ im Harn liegt unter der des Blutserums und steigt auch nach Kochsalzgaben nicht an. Da das Kochsalz die Wasserausscheidung nicht vermehrt, also nicht diuretisch wirkt, so findet eine Retention der Kochsalzzulage statt. Auch die Stickstoffkonzentration ist fixiert; sie liegt gewöhnlich bei 0,4—0,6%, und ist durch Harnstoffzulage nicht oder nur unwesentlich und vorübergehend zu erhöhen (Abb. 10a—d).

Eine solche Niere hat die Variabilität ihrer Funktionen eingebüßt. Sie liefert stündlich einen Harn von der gleichen Zusammensetzung und annähernd der gleichen Menge. Sie kann nicht mehr leisten als diesen Harn, d. h. sie ruht nie in irgendeinem ihrer noch funktionierenden Teile. Da man nach histologischen Untersuchungen an lebend fixiertem Material annehmen darf, daß in einer gesunden Niere nicht alle Teile gleichzeitig arbeiten, sondern daß auch hier Tätigkeit mit Ruhe abwechselt, so ist zu folgern, daß eine dauernde maximale Arbeit für ein krankes Organ von besonders unheilvollen Folgen sein wird.

Eine solche Funktionsprüfung, wie hier geschildert, kann ein Praktiker nicht ausführen. Ein für viele Fälle ausreichender Einblick in die Verhältnisse der Nierenarbeit läßt sich aber zum Glück auf sehr einfache Weise gewinnen, nicht mit Hilfe von Surrogatmethoden (Farbstoffen u. dgl.), sondern zunächst durch den Wasserversuch, wie er bei vielen und auch bei uns schon seit langem in Gebrauch ist. Die zu trinkenden Wassermengen werden verschieden angegeben. Monakow gibt 3 Liter, Volhard 1½ Liter, wir begnügen uns mit ¾ Liter. Die Harnentleerungen erfolgen in ½—2stündigen Pausen. Es wird die Harnmenge und das spezifische Gewicht bestimmt. Man bekommt auf diese Weise ein Bild der Ausscheidungsgröße und der Ausscheidungsgeschwindigkeit und kann bei einiger Erfahrung aus dem Verhalten des spezifischen Gewichts mitunter einen annähernden Schluß machen, ob feste Stoffe ausgespült werden. Es ist davor zu warnen, die Beobachtung der Wasserausscheidung auf wenige Stunden zu beschränken und mit völliger Herausbeförderung der Zulage als erledigt zu betrachten. Wir haben nicht selten, auch bei Nierenkranken ohne Hydrops, beobachtet, daß die Wasserausscheidung in den ersten Stunden wie beim Normalen verläuft, daß aber später und besonders in der Nacht eine der Zulage ganz oder fast ganz entsprechende Wassermenge im Körper verbleibt und damit einen großen Fehler im Wasserhaushalt beweist[1]). Der Wasserversuch ergibt außerdem alle Übergänge von

[1]) L. Lichtwitz u. Zachariae, Therapeut. Monatshefte. 1916. Nr. 12.

einer normalen und vollständigen Ausscheidung über verlangsamte und unvollständige Sekretionen zu völligen Retentionen, und als ganz besonders interessantes und praktisch bedeutungsvolles Resultat, bei abklingender akuter Nephritis beim Schwinden der Ödeme oder nach dem Schwund der sichtbaren Ödeme, auch als Zeichen einer erhöhten Erregbarkeit der Niere eine sogenannte Überschußreaktion, d. h. eine größere Vermehrung der Harnmenge, als der Wasserzulage entspricht. In diesen Fällen tritt also die diuretische Wirkung des Wassers zutage.

Mit diesem einfachen, unter Beobachtung des Körpergewichts erfolgenden Wasserversuch ist für die Beurteilung der Nierenkranken sehr viel und für einen sehr wichtigen und sonst schwierig zu beurteilenden Teil der Behandlung, nämlich die Größe der erlaubten und günstigen Flüssigkeitszufuhr und die Zweckmäßigkeit einer Trinkkur, alles gewonnen. Diese Untersuchungsmethode ist durch nichts anderes zu ersetzen, sie ist unentbehrlich und viel wichtiger als eine quantitative Eiweißbestimmung.

Die zweite Methode hat die Beobachtung des spezifischen Gewichts zur Grundlage unter Bedingungen, die die Harnmenge vermindern (Trockenkost und Durst) oder durch Belastungen die Konzentrationen der gelösten Stoffe erhöhen. Volhard hat den sogenannten Konzentrationsversuch angegeben, der durch seine Einfachheit große Verbreitung gefunden hat. Aus eigenen zahlreichen Beobachtungen, aber auch aus Beispielen, die Volhard anführt, geht mit Sicherheit hervor, daß ganz hohe spezifische Gewichte bei minimalen Kochsalzkonzentrationen vorkommen. Es kann eben einen einfachen Konzentrationsversuch nicht geben, weil es keine einheitliche Konzentrationsarbeit der Niere gibt. Außerdem ist die Höhe des spezifischen Gewichtes, die ein Harn im Versuch erreicht, nicht nur von der Fähigkeit der Ausscheidung gelöster Bestandteile, sondern auch von der Menge leicht verfügbarer Wasserreserven abhängig. Das Ausbleiben einer hohen Konzentration ist ebensowenig für ein Unvermögen der Niere beweisend, wie ein hohes spezifisches Gewicht die Unversehrtheit der Nierenfunktionen verbürgt. Trotz dieser Einschränkungen ist die Methode von Volhard imstande, in vielen Fällen auszusagen, daß die Niere nicht normal arbeitet, auch bei fortlaufenden Untersuchungen derselben Kranken Aufschluß über Veränderungen in dem funktionellen Verhalten zu geben. Diesem in Anbetracht ihrer Einfachheit sehr schätzbaren Werte für die Diagnose steht aber ihre völlige Ergebnislosigkeit für therapeutisch-diätetische Zwecke gegenüber. Aus ihr ist gar kein Anhaltspunkt dafür zu entnehmen, wieviel Kochsalz und Stickstoff dem Nierenkranken zugeführt werden darf. Diese Größen sind nicht durch die Höhe der erreichten Konzentrationen zu bestimmen, da in vielen Fällen eine kranke Niere auf eine derartige Belastung mit einer Steigerung der entsprechenden Konzentration aber mit einer so starken Herabminderung der Harnmenge beantwortet, daß eine negative Bilanz entsteht.

Die Messung des spezifischen Gewichts in der Anordnung nach Volhard ergibt also keine sehr ergiebige Methode der Nierenfunktionsprüfung.

Dagegen ist in anderer Weise, aber mit der Einfachheit des Volhardschen Konzentrationsversuches, aus der Beobachtung des spezifischen Gewichtes ein guter Einblick in die Teilkonzentrationen und in die Bilanzen zu gewinnen.

Zum Verständnis ist eine kurze Darlegung der Gewicht-Volumenbeziehungen des Harns notwendig[1]).

Das spezifische Gewicht ist das Gewicht der Volumeneinheit, bezogen auf Wasser von 15° C. Wenn sich die im Harn enthaltenen Stoffe im Wasser ohne Volumenänderung lösten, so würde das spezifische Gewicht die Menge dieser Stoffe angeben. Es tritt aber bei der Lösung von Kochsalz, Harnstoff usw. im Wasser eine Vermehrung des Volumens ein. Die Volumengewichte von Kochsalz-, Harnstoff- und Albuminlösungen sind genau bekannt[2]). So wiegt 1 Liter einer 1%igen Harnstofflösung nicht 1010, sondern nur 1002,8 g; 1 Liter einer 1%igen Kochsalzlösung nicht 1010, sondern nur 1007,2 g; 1 Liter einer 1%igen Albuminlösung nicht 1010, sondern nur 1002,6 g.

Man sieht also, wie auch Jacob angibt, daß der Eiweißgehalt auf das spezifische Gewicht von nur geringem Einfluß ist. Die Angabe von Sahli, „daß das Eiweiß unter Umständen einen erheblichen Einfluß auf das spezifische Gewicht hat, weil es schwerer als Wasser ist", beruht auf einem Irrtum. Wenn sich Eiweiß und Kochsalz ohne Volumenänderung lösten, so wäre eine 1%ige Eiweißlösung ebenso schwer wie eine 1%ige Kochsalzlösung, nämlich 1010 g. In Wirklichkeit enthält aber eine 1%ige Kochsalzlösung 10,0 g NaCl und 997,2 g Wasser, eine 1%ige Albuminlösung 10,0 g Albumin und 992,6 g Wasser im Liter. Das Eiweiß tritt also in höherem Grade an die Stelle von Wasser als das Kochsalz, und das Gewicht des Volumens ist infolgedessen niedriger. Das Volumgewicht der Lösung mehrerer Stoffe entspricht nicht genau der Summe der Volumgewichte seiner Komponenten. Bei der Zahl der vorhandenen Variabeln wäre eine Berücksichtigung dieser Verhältnisse gleichbedeutend mit dem Verzicht auf die diagnostische Verwertung des spezifischen Gewichts. Die Änderungen, die bei der Lösung mehrerer Stoffe erfolgen, sind aber zum Glück so klein, daß der Fehler, der aus der Nichtbeachtung erfolgt, vernachlässigt werden kann.

Ein annäherndes Urteil über die Ausscheidung der im Harn gelösten Stoffe an den Belastungstagen erhält man bereits durch die Berechnung des sogenannten Valenzwertes, d. i. des Produktes aus Harnmenge und den beiden letzten Zahlen des spezifischen Gewichts. Auch aus der Betrachtung des Valenzwertes ließe sich eine quantitative Abschätzung durchführen. Die gleiche Rechnung ist es, wenn man die täglichen Harnmengen und die dazugehörigen spezifischen Gewichte auf 1000 ccm umrechnet und aus der Zunahme des spezifischen Gewichts mit Hilfe der unten mitgeteilten Tabelle den Teil der Zulage, der ausgeschieden ist, unmittelbar entnimmt.

---

[1]) L. Lichtwitz, Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 52. S. 1233.

[2]) Chemiker-Kalender 1917. S. 309 u. 323. L. Jacob, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 110. 1. 1913. Spindler, Journ. Suisse de Chemie et Pharm. 1912. Nr. 7. Eigene Messungen.

Beträgt die Harnmenge z. B. 1500 ccm, das spezifische Gewicht 1020, so ist folgende Rechnung nötig:

$$1500 : 1000 = X : 20$$
$$X = \frac{20 : 1500}{1000} = 30$$

Betrüge die Harnmenge 1000 ccm, so würde bei der gleichen Menge gelöster Stoffe das spezifische Gewicht 1030 sein.

Nach den oben mitgeteilten Volumgewichten für Kochsalz- und Harnstofflösungen (Tabelle) läßt sich nach folgender Aufstellung aus der Zunahme des auf 1 Liter berechneten spezifischen Gewichts über den Wert der Normaltage die Mehrausscheidung von Harnstoff (Stickstoff) und Kochsalz (Chlorion) entnehmen. Ich gebe neben den Harnstoff- und Kochsalzwerten die Werte für N und Cl′, weil zufällig die N-Werte von der doppelten Größe sind als die Cl′-Werte.

Tabelle.

Zunahme des auf 1000 ccm umgerechneten spez. Gewichts um	= g U	= g N	= g NaCl	= g Cl′
1	3,57	1,67	1,39	0,84
2	7,14	3,34	2,78	1,68
3	10,71	5,01	4,17	2,52
4	14,28	6,68	5,56	3,36
5	17.85	8,35	6,95	4,20
6	21,42	10,02	8,34	5,04
7	24,99	11,69	9,73	5,88
8	28,46	13,36	11.12	6,72
9	32,13	15,03	12,51	7,56
10	35,70	16,70	13,90	8,40

Eine Funktionsprüfung, die nichts weiter feststellen will als die Bilanz, ist in folgender Weise ausführbar:

Bei gleichmäßiger Kost und gleichmäßiger Flüssigkeitszufuhr wird der Harn an einigen Vortagen gesammelt, seine Menge und sein spezifisches Gewicht festgestellt. Die Werte werden auf 1000 ccm umgerechnet und der Durchschnitt des Wertes den Berechnungen zugrunde gelegt. Das gleiche geschieht an den Belastungstagen, an denen um 10 Uhr vormittags je 750 ccm Wasser, 10,0 g NaCl, 20,0 g Harnstoff, bezw. auch je nach der Art der Erkrankung, kleinere Zulagen oder die großen Zulagen in verteilten Dosen gegeben werden. Oft ist es nützlich, zwischen die einzelnen Belastungstage einen Normaltag einzuschalten, um die Ergebnisse des Nachtages klar überblicken zu können. Harnmengen und spezifische Gewichte werden auf 1000 ccm umgerechnet, und es wird aus der Tabelle die Größe der Ausscheidung festgestellt. Der hauptsächlichste Fehler, der diesen einfachen Methoden anhaftet, beruht darin, daß bei Nierenkranken die Grundbilanzen nicht so regelmäßige sind, daß an manchen Tagen Retentionen vorkommen, und daß ein Belastungsstoff eine größere oder geringere Ausscheidung eines anderen Stoffes herbeiführen kann.

Dieser Fehler wird bedeutend eingeschränkt, wenn man gleichzeitig eine Kochsalzbestimmung vornimmt.

Will man einen genaueren Einblick in die Art der Nierenarbeit gewinnen, so macht man in der sonst gleichen Anordnung einen Stunden- oder Zweistundenversuch. Es wird von jeder Harnportion einzeln, sodann vom Sammelharn Menge und spezifisches Gewicht gemessen. Aus dem Sammelharn werden, wie oben, die Bilanzen berechnet, aus der Messung der Einzelportionen ergibt sich die Verdünnungsreaktion am Wassertage und die Konzentrationsleistungen an den Tagen der Kochsalz- und Harnstoffbelastung.

Der Arzt kann also mit den einfachsten Methoden ohne Apparate und Analysen sehr wichtige Aufschlüsse erzielen und sollte das auch in jedem Falle tun.

Sind Nierenfunktionen geschädigt, so daß die Aufnahme eines Stoffes größer ist als seine Ausscheidung, so treten Retentionen ein. Es können alle die Stoffe zurückbehalten werden, die die Niere durch Einbuße an Wasserfunktion oder entsprechender Konzentrierungsfunktion oder durch ein Zusammenwirken dieser beiden Faktoren nicht in dem notwendigen Maße hindurchläßt. Von praktischer Bedeutung sind außer der Retention einiger Medikamente (vor allem Jod und Quecksilber) das Verbleiben von Wasser, Kochsalz, Stickstoff und Harnsäure im Körper. Über die Harnsäure ist bei dem Kapitel „Nucleoproteïde" bereits die Rede gewesen. Von den drei anderen Stoffen soll zunächst der Stickstoff besprochen werden, weil die Bestimmung des Reststickstoffs als eine Methode der Nierenfunktionsprüfung angesehen wird.

Der Reststickstoff.

Unter Reststickstoff des Blutes versteht man die stickstoffhaltigen Substanzen, die nach Ausfällen der Eiweißkörper übrig bleiben. Daß das Blut nichtkoagulable stickstoffhaltige Substanzen enthält, ist seit sehr langer Zeit bekannt. Die Kenntnis von der Vermehrung dieser Substanzen nach Nephrektomie wird in kurzem ihr 100jähriges Jubiläum feiern [1]). Bright wußte bereits (1834), daß bei Nierenkranken eine Erhöhung dieses Stickstoffs eintritt. Strauß [2]) gebührt das große Verdienst der ersten systematischen Durchforschung dieses Gebiets. Beim gesunden Menschen schwankt die Menge des Reststickstoffs zwischen 20 und 55 mg für 100 ccm Serum. Die Menge ist abhängig von Hunger, Nahrung und dem Eiweißgehalt der Nahrung. In dieser Stickstofffraktion sind mehrere chemische Individuen enthalten, deren Natur noch nicht genügend aufgeklärt ist. Als sicher kann angesehen werden, daß einen sehr großen Teil der N-haltigen Substanzen Harnstoff ausmacht, dessen Stickstoff nach dem Ergebnis der Untersuchungen verschiedener Autoren 43,5—75% des Reststickstoffs bildet. Nach den früheren Ausführungen über Gleichgewichte und Endzustände im Stoffwechsel ist es verständlich, daß unter den Verhältnissen einer pathologischen Harnstoffretention eine Hemmung in der Kette der N-Umsetzungen eintreten

[1]) Prevost u. Dumas, Annal. de Chim. et de Physique. 23. 1821.

[2]) Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit und deren Behandlung. Berlin, bei A. Hirschwald 1902.

kann. Bei den großen Schwierigkeiten, so kleine Mengen quantitativ zu fraktionieren, sind aber alle Zahlenangaben mit Vorsicht zu verwerten.

Unter krankhaften Verhältnissen, insbesondere bei akuten entzündlichen Nierenprozessen, bei entzündlichen Nierenerkrankungen im vorgeschrittenen dritten Stadium (sekundäre Schrumpfniere), bei der Sklerose der kleinen Nierenarterien (aber auch bei intakten Nieren, z. B. bei dem pathologischen Eiweißzerfall [1])) steigt der Reststickstoff auf sehr bedeutende Werte an. Bei einem Manne, der eine Niere durch totale Verkäsung verloren hatte, dem die zweite wegen einer schweren Blutung nach Zerreißung exstirpiert werden mußte, haben wir am 15. Tage der Anurie 268 mg Reststickstoff in 100 ccm Serum gefunden. Nach der Auffassung von Volhard u. a. ist das Verhalten des Reststickstoffs im Serum ein Maß der Nierenfunktion. Das würde richtig sein, wenn das Blut der einzige oder der hauptsächliche oder der erste Ort wäre, wo retinierter Stickstoff verbleibt; oder wenn wenigstens dieser Stickstoff sich gleichmäßig über alle Organe und Gewebe verteilte, so daß man aus dem Gehalte im Blut mit Sicherheit eine Retention erkennen und berechnen könnte. Alle diese Voraussetzungen sind aber nicht erfüllt.

Wenn wir einen hohen Wert für RN. (150 mg in 100 ccm Blut) annehmen, so würde das Gesamtblut in seinen 5 Litern 7,5 g Stickstoff beherbergen. Daß in diesem Wert die ganze N-Retention nicht enthalten ist, geht aus zahlreichen Beobachtungen hervor, in denen Nephritiker nach einer Dekompensation ihrer Ausscheidungen das 10- und 20fache dieser Menge abgegeben haben. So beobachtete Noorden [2]) bei einem Nephritiker eine Abgabe von 146 g retiniertem Stickstoff in 30 Tagen. Wir haben Kranke gesehen, bei denen trotz erheblicher N-Retention normaler Wert von RN. bestand. So z. B. hatte ein Knabe mit akuter eklamptischer Nephritis einen RN. von 36,0 mg; nach Einsetzen der Diurese schwemmte er in drei Wochen 46 g retinierten Stickstoff aus. Da das Körpergewicht des ödematösen Kranken 59,5 kg betrug, so hätte der RN. bei gleichmäßiger Verteilung über den ganzen Körper 87 mg betragen müssen.

Wir haben in einer sehr großen Anzahl von Fällen den RN. vor und nach einer Gabe von 20 g Harnstoff unter gleichzeitiger Feststellung der Stickstoffausscheidung durch den Harn bestimmt. Folgende Tabelle gibt einige der Versuche wieder.

Versuch Nr.	N retiniert g	In 1 kg Blut *) mg	In 1 kg Gewebe mg	Im Gesamtblut mg	=	% des retinierten N
1	5,70	88	103	440	=	7,7
2	3,348	39	68	195	=	5,82
3	4,38	139	71	695	=	15,88
4	5,679	118	102	590	=	10,36
5	6,800	0,0	121	0	=	0
6	5,637	0,0	110	0	=	0

*) Differenz zwischen RN. vor und 5 Stunden nach der Harnstoffgabe.

[1]) v. Monakow, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 115. 47. 1914.

[2]) Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels. Berlin, bei A. Hirschwald 1906.

Gleiche Resultate hat auch Monakow[1]) mitgeteilt.

Wir sind über die Verteilung des N, über die einzelnen Organe und auch über feste Gewebe einerseits und Blut andererseits noch nicht genügend unterrichtet. Bezüglich der Harnstoffverteilung bestehen einige Untersuchungen an Leichenorganen, die zu wenig zahlreich sind, um mehr zu besagen, als daß die Verteilung eine ungleichmäßige ist. Das gleiche ergaben klinische Beobachtungen, die sich auf Analysen des Blutes, der Exsudate und der Ödemflüssigkeit erstrecken. Aus den oben angeführten Zahlen geht hervor, daß das Blut weder der erste noch der hauptsächlichste Ort ist, in dem Stickstoff verbleibt. Selbst bei erheblicher N-Zurückhaltung kann der Wert von RN. normal sein. Eine Erhöhung des RN. im Blute scheint erst bei hochgradiger Retention einzutreten. Die Meinung von Noorden und Monakow, daß erst nach Sättigung der Gewebe der Wert von RN. im Blute steigt, stimmt mit unseren Beobachtungen nicht überein. Vergleicht man nach einer Gabe von Harnstoff die Größe der Retention mit dem Steigen der RN., so findet man bei niedrigen und hohen Ausgangszahlen von RN. sehr verschiedene Verteilungen auf Blut und übrigen Körper. Es kann von dem retinierten N im Blute bei dem einen Kranken nichts vorhanden sein, bei einem anderen fünfmal soviel, als einer gleichmäßigen Verteilung entspricht. Der Schlüssel dieser Verteilung ist uns bisher unbekannt. Für die Praxis aber ergibt sich aus dem, was wir wissen, das sichere und wertvolle Resultat, daß ein normaler Wert von RN. nicht für eine normale N-Ausscheidung und gegen eine Retention spricht, und daß bei einer Erhöhung von RN. eine Retention nachgewiesen ist, ohne daß sich über ihre Größe etwas Sicheres aussagen läßt. Die Bestimmung der Werte von RN. ist also keine Methode der Prüfung der Stickstoffunktion der Niere.

Die Reststickstoffbestimmung ist aber von großem Wert für die Diagnose und Prognose. Sie ist eines der Mittel, um eine leichte Sklerose der Nierengefässe von einer bösartigen abzugrenzen; in manchen Fällen, in denen ein Harn mit Eiweiß und Zylindern vorhanden ist, aber keinen sicheren Aufschluß über das Wesen des vorliegenden Krankheitsbildes gibt, kann sie entscheidend für die Erkenntnis sein. So hatte z. B. ein älterer, sehr heruntergekommener Mann, der mit Bewußtseinsstörung, großer Atmung, eiweißhaltigem Harn und niedrigem Blutdruck eingeliefert wurde, einen Reststickstoff von 256 mg. Damit traten alle andern Möglichkeiten gegenüber der renalen Störung in den Hintergrund, und die Autopsie bestätigte das Bestehen einer schweren Nierenerkrankung.

Für die Prognose bei der akuten Nephritis ist der Reststickstoff ohne Bedeutung. Bei den chronischen Erkrankungen, bei der sekundären Schrumpfniere und bei der vorgeschrittenen Sklerose ist das Steigen des RN. ein Zeichen schlechter Vorbedeutung. Die Höhe an sich steht zu der Schwere der Krankheitserscheinungen keineswegs in einem gesetzmäßigen Verhältnis. Wir sehen bei 70 mg einen Kranken urämisch werden, während ein anderer noch bei 150 mg frei von Vergiftungserscheinungen ist. Aber bei solchen Werten ist die Lebenszeit eine

---

[1]) l. c.

eng begrenzte, und ein Steigen des RN. kündigt das nahende Ende mit Sicherheit an.

Dem RN. wird eine große Bedeutung zugeschrieben für die Entstehung der Urämie.

Die Urämie.

Man hat früher eine akute und eine chronische Urämie unterschieden [1]). Unzweifelhaft gibt es, und darauf fußen auch die neueren Einteilungsversuche, verschiedene Krankheitsbilder. Die bei der akuten Nephritis auftretende Störung gipfelt in dem eklamptischen Anfall, der ihr hervorstechendstes und charakteristischstes Symptom ist. Mit Vorboten, Kopfschmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Übelkeit sich anmeldend, tritt tiefe Bewußtlosigkeit ein und ein Anfall, der völlig dem epileptischen und eklamptischen gleicht. Die Bewußtlosigkeit besteht nach dem Anfall weiter; die gesteigerten Sehnenreflexe und das Zeichen von Babinski weisen in diesem Zustand und auch noch nach seinem Schwinden auf die motorische Entladungsbereitschaft hin. Nach aufgehobener Bewußtseinsstörung zeigen sich nicht selten Erregungszustände manischer Art, denen öfters eine Depression folgt. Praktisch und theoretisch sehr bedeutungsvolle nervöse Erscheinungen sind die Aphasie und Amaurose, die dem Anfall und Koma folgen oder bisweilen als Vorboten vorangehen. Diese Form der Urämie, die akute oder eklamptische, tritt vorzugsweise bei akuten Nephritiden und im jugendlichen Alter auf.

Die chronische Urämie zeigt zunächst keine motorischen Reizerscheinungen, sondern vor allem Kopfschmerzen, Teilnahmslosigkeit, Verstimmung; sodann schwerste Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, quälende Trockenheit im Munde und unstillbaren Durst, häufig Durchfälle, Hautjucken. Oft fällt ein urinöser Geruch aus dem Munde auf. Dieser Zustand kann wochenlang dauern. Es kommt schließlich zum Koma und auch hier zu motorischen Reizerscheinungen, die sich auf Einzelzuckungen beschränken, die aber auch als echte allgemeine Krämpfe auftreten können.

Trotz der zahlreichen abweichenden Züge ist die qualitative Ähnlichkeit dieser beiden Krankheitsbilder nicht zu verkennen. Die frühere Meinung (Senator) ging dahin, „daß bei der chronischen Urämie Erscheinungen auftreten, zu deren Entwicklung, wie man annehmen muß, es erst einer längerdauernden, allmählich sich steigernden Einwirkung der Schädlichkeit auf die Organe bedarf". Diese vorsichtige Fassung ist unmodern geworden, und zwar so sehr, daß man diese beiden Bilder, von einigen weniger wichtigen ganz abgesehen, scharf trennt, für zwei völlig wesensverschiedene und durch ganz verschiedene Ursachen bedingte Zustände hält und der akuten Urämie nicht einmal mehr ihren ehrlichen Namen zuerkennen will, sondern sie als Pseudourämie, die chronische Urämie als echte bezeichnet.

Die akute eklamptische Urämie ist nach der Meinung Traubes und nach der neueren Auffassung (Volhard) veranlaßt durch eine

---

[1]) Senator, Die Erkrankungen der Nieren in Nothnagels Handbuch. Wien 1902.

Steigerung des Hirndrucks, durch ein Hirnödem (Traube) oder durch eine Hirnschwellung (Reichardt[1])). Diese physikalische Auffassung ist aber nicht genügend begründet. Daß nach dem Tode an Urämie sich häufig Hirnödem findet, ist richtig. Auch der durch die Lumbalpunktion meßbare Druck ist oft erhöht; und der günstige Einfluß der Lumbalpunktion auf die Urämie ist häufig vorhanden. Daß bisweilen eine Papillitis besteht, könnte ebenfalls als Beweis dienen. Aber es ist zu beachten, daß es sich meist um Kranke mit allgemeinem Hydrops handelt. Andererseits gibt es Hirnödem aus anderer Veranlassung, bei dekompensierten Herzkranken, wobei es nicht zu dem Bilde der eklamptischen Urämie kommt. Die Eklampsie ist eine Entladungserscheinung wie der epileptische und migränöse Anfall. Wäre sie durch ein Hirnödem bedingt, so wäre nicht zu verstehen, warum ein Anfall eintritt und auch bei tagelang fortbestehender Anurie nicht wiederkehrt. Die urämischen Äquivalente, die Amaurose, die Halbseitenlähmung u. ä. müßten durch entsprechende lokale Ödeme bedingt sein (Forlanini[2])).

Vaquez[3]) hat die eklamptischen Erscheinungen auf Gefäßkrämpfe zurückgeführt. Wenn auch dafür ein strenger Beweis fehlt, so hat doch diese Meinung viel Wahrscheinliches für sich. Erstens haben wir in der Steigerung des Blutdrucks bei den Nephritikern, die der Gefahr der eklamptischen Urämie ausgesetzt sind, ein Moment, das auf die krankhafte Gefäßspannung hinweist. Dann ist bekannt, daß dem eklamptischen Anfall eine Extrasteigerung des Blutdrucks vorangeht. Zudem haben wir in der Neigung dieser Kranken zu Hydropsien einen Hinweis auf eine Schädigung der Gefäßwandungen. Die Analogie mit dem epileptischen und migränösen Anfall, die ebenso auf Gefäßspasmen zurückgeführt werden, spricht für die Ansicht von Vaquez. Für die bei der benignen Nierensklerose (Hypertonie) vorkommenden urämischen Erscheinungen erkennt Volhard, der diese Urämie unter dem Namen „vaskuläre Pseudourämie“ abtrennt, die Bedeutung von Gefäßspasmen an.

Ödem des Gehirns, urämischer Anfall und Gefäßspasmus gehören gewiß zusammen; aber die Reihenfolge dieses Zusammenhanges ist nicht bekannt. Der Spasmus könnte sehr wohl Urämie und Ödeme zur Folge haben. Aber es ist auch eine andere Kombination denkbar, und endlich ist es möglich, daß alle drei die Folgen derselben Ursache sind, eines Giftes, das neurotoxisch, vasokonstriktorisch und ödembildend wirkt.

Diese drei großen Folgen der akuten Nierenerkrankung machen die Annahme eines Giftes oder mehrerer zwingend. Alle Versuche, dieses Gift zu finden, sind ergebnislos gewesen. Man hat alle bekannten Stoffe des Harns durchgeprobt, und noch heute ist Widal der Ansicht, daß es das retinierte Kochsalz sei, die Füllung des Zentral-

---

[1]) Über die Untersuchung des gesunden und kranken Gehirns mittels der Wage. Jena 1906.

[2]) Sem. méd. 1887. Vgl. Pal, Die Gefäßkrisen.

[3]) Sem. méd. 30. 9. 1904; 10. 5. 1905.

nervensystems mit Chloriden, die die eklamptische Urämie, die „Chlorurämie“, verursacht.

In enger Beziehung zu dieser Hypothese steht die allgemeinere physikalisch-chemische, daß durch den Ausscheidungsdefekt der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten steigt. Eine Veränderung des osmotischen Druckes, den der Organismus konstant zu erhalten trachtet, ist durchaus kein gleichgültiges Ereignis. Daß aber weder die Kochsalzretention, noch die Steigerung der gesamten molekularen Konzentration, noch die Zurückhaltung irgendeiner der bekannten Substanzen des Harns oder irgendeines unbekannten giftigen Stoffes, der beim Nierengesunden ausgeschieden wird und die Harngiftigkeit bedingt, die Urämie macht, geht daraus hervor, daß Leute, die gar keine Niere mehr haben, bei denen also die Bedingungen der „Harnvergiftung“ im stärksten Maße erfüllt sind, gar nicht das Bild der Urämie zeigen. So war unser oben erwähnter Kranker 20 Tage nach Verlust seiner zweiten Niere ganz wohl. Am 15. Tage der Anurie hatte er bereits eine Gefrierpunktserniedrigung des Blutserums von —0,710° bei einem normalen Kochsalzgehalt von 0,503%, einem Reststickstoff von 268 mg, einem Eiweißgehalt von 7,297% und einer Blutzuckerkonzentration von 0,118% *). Auch zu dieser Zeit noch und in den folgenden Tagen war der Patient ganz munter. Er aß und trank und hatte keinerlei Erscheinungen von Urämie, bis er am 21. Tage nach zwei kurzen leichten eklamptischen Anfällen starb. In solchen Beobachtungen[1] liegt ein deutlicher Hinweis, daß nicht die zur Ausscheidung bestimmten Stoffe die Urämie machen. Man hat folgerichtig als den Bildungsort der Gifte die kranke Niere selbst angesehen, und Ascoli[1] hat die These aufgestellt, daß der Zerfall von Nierengewebe die Bildung von „Nephrolysinen“ veranlaßt, denen die Giftwirkung zukommen soll. Es liegt aber keine genügende Begründung vor, die Giftbildung gerade auf immunisatorische Vorgänge zu beziehen. Auf dem Wege des Abbaus hat das Eiweiß hinreichende Gelegenheiten, starkgiftige Produkte zu bilden. Für die Wirksamkeit eines Giftstoffes bei der eklamptischen Urämie spricht die zuerst von Bartels mitgeteilte Beobachtung, daß die Urämie gern bei der Mobilisierung von Ödemen entsteht. Es müßte also dann in den ödematösen Ablagerungen ein Giftgehalt sein. Aber auch diese Beobachtung läßt andere Erklärungen zu, so z. B. die, daß das aus dem Unterhautzellgewebe abwandernde Wasser zur Mehrung des Hirnödems führt. Denn Ödem und Ödemneigung brauchen durchaus nicht immer in allen Geweben gleichzeitig abzunehmen.

Eine vorsichtige und kritische Betrachtung des Problems ergibt also, daß wir etwas Sicheres noch nicht wissen, daß aber die Wirkung eines Giftes viel Wahrscheinliches für sich hat.

Die scharfe Zweiteilung der Urämie und die physikalische, nicht toxikologische Auffassung der eklamptischen Urämie hat ihre hauptsäch-

---

*) Anm. Es entspricht der Regel, daß in solchen Fällen die höhere osmotische Konzentration nicht durch Salze, sondern durch nichtdissoziierte Körper verursacht wird. Darauf kommen wir noch bei der Besprechung des Ödems und der Folgen der Kochsalzretention zurück.

[1]) Vgl. Ascoli, Vorlesungen über Urämie. Jena 1903.

liche Begründung in der unzweifelhaften Tatsache, daß die eklamptische Urämie sehr oft bei nicht erhöhtem Reststickstoff auftritt, im Gegensatz zur chronischen „echten" Urämie, die als die Folge einer „Niereninsuffizienz", als eine Harnvergiftung aufgefaßt wird, die mit der Erhöhung des Reststickstoffs in einem nahen Zusammenhang steht. Prüfen wir die Berechtigung dieser Auffassung, so ergibt sich zunächst, daß der sehr große Teil des Reststickstoffs, der einem vermehrten Harnstoffgehalt des Blutes entspricht, ebenso wie eine Vermehrung von Ammoniak- und Aminosäuren-N für eine Giftwirkung gar nicht in Frage kommen. Dem Ammonium kommen gewiß differente Wirkungen zu, aber aus der Kenntnis der diabetischen Acidose mit ihrer sehr starken Ammoniakbildung geht hervor, daß der Organismus viel größere Mengen dieses Körpers, als bei der Nephritis auftreten, lange Zeit verträgt. Von stark giftigen Stoffen, die in dem Rest-N enthalten sein können, insbesondere von Aminen, ist noch nichts bekannt. Wenn trotzdem als sehr wahrscheinlich angesehen werden muß, daß das Gift im Eiweißstoffwechsel entsteht und in der Erhöhung des RN. sich anzeigt, so geht doch aus unserer Betrachtung des RN. hervor, daß sein Anwachsen im Blut nicht der alleinige oder hauptsächliche Ausdruck der Anwesenheit eines Giftes im Körper sein kann. Dem aus der Höhe des RN. im Blute nicht schätzbarem RN.-Gehalt der Organe kommt mindestens die gleiche, vermutlich sogar eine höhere Bedeutung zu. Ja, die Annahme, daß das im Zentralnervensystem verankerte Gift für die Entstehung der Urämie wichtiger ist, als das im Blut kreisende und in anderen Organen und Geweben gebundene, kann bei der Erörterung dieser Frage nicht unerwähnt bleiben. Wie der RN.-Gehalt der Organe sich bei der akuten Urämie verhält, ist bisher unbekannt.

Diese Erwägungen lassen es als unberechtigt erscheinen, die scharfe Zweiteilung der Urämie, die sich am Krankenbett ergibt und für Diagnose und Prognose sehr wichtig ist, kausal abzuleiten. Da die hierfür angegebenen Gründe, Hirnödem bei der eklamptischen, große Azotämie bei der chronischen Urämie, keine volle Beweiskraft haben, so ist es einfacher, für alle bei Nierenkranken auftretenden urämischen Erscheinungen den gleichen wirksamen Stoff anzunehmen, der je nach der Konzentration und Dauer seiner Einwirkung quantitativ nicht ganz gleichartige Vorgänge auslöst, wobei auch der u. a. mit dem Alter wechselnden Reaktionsfähigkeit des Individuums (Vorwiegen der Krämpfe bei Jugendlichen) ein mitbestimmender Einfluß zugeschrieben werden muß. Wie und wo es zur Bildung des Giftstoffes kommt, ist gänzlich unbekannt. Der Annahme[1]), daß die kranke Niere selbst die Giftquelle sei, widerspricht die Tatsache, daß die reinen degenerativen Nierenerkrankungen trotz des stärksten Organabbaus niemals Urämie veranlassen.

Die Blutdrucksteigerung.

Die zweite große Nierenfolge ist die Steigerung des Blutdrucks. Wir finden sie bei allen den Krankheitsformen der Nieren, bei denen

[1]) Vgl. Brown-Séquard, Arch. de Physiol. 1893. S. 778. Lépine, Revue de méd. 9. 514. 1889.

auch urämische Erscheinungen vorkommen, bei der akuten diffusen Nephritis, bei der chronischen diffusen Nephritis, bei den Nierensklerosen. Die Blutdrucksteigerung fehlt bei der akuten und chronischen Nephrose, die auch nicht zur Urämie führen. Da sich die Nephrosen von der ersten Gruppe durch die Nichtbeteiligung der Glomeruli unterscheiden, und da auch eine reine Glomerulitis Drucksteigerung bedingt, so hat sich die Auffassung allgemeine Anerkennung erworben [1]), daß nur die Erkrankung der Glomeruli Blutdrucksteigerung macht, und daß diese infolgedessen das sicherste Zeichen der Affektion der Glomeruli ist. Daß die Blutdrucksteigerung nicht die Folge einer Herzhypertrophie ist, die sich ja bei akuter Nephritis schnell ausbilden kann und die bei den genannten chronischen Formen besteht, geht mit Sicherheit aus der täglichen Beobachtung hervor, daß die akute diffuse Nephritis von Anfang an die Drucksteigerung zeigt. Sie kann nur peripher bedingt sein. Da jede Erkrankung der Glomeruli zu einer Abnahme ihrer Durchblutung, oft zu völliger Ischämie führt, so ist die mechanistische Auffassung zu erörtern, ob die durch die Erkrankung der Glomeruli bedingte Querschnittsverminderung des arteriellen Systems die Druckerhöhung verursacht. Da die Unterbindung der Arteriae renales, die eine völlige Ausschaltung des Glomeruluskreislaufs bedeutet, nicht zu einer Steigerung des Blutdrucks führt, kann diese Ansicht nicht richtig sein. Es ist bekannt, daß andere Gefäßprovinzen durch die Erweiterung ihrer Hohlräume ausgleichend wirken. Da bei den druckerhöhenden Nierenentzündungen, bei denen der arterielle Querschnitt in den Knäueln kleiner wird, ein solcher Ausgleich nicht eintritt, so müssen die gesamten Arterienwandungen des Körpers sich in einer erhöhten Spannung befinden. Die Vorstellung einer Jahre und Jahrzehnte bestehenden Muskelkontraktion hat etwas Befremdendes, wenn wir an die rasch eintretende Ermüdung der willkürlich beweglichen quergestreiften Muskulatur denken. Die grundlegenden Untersuchungen von Parnas [2]) an dem Schließmuskel der Auster haben gezeigt, daß die glatte Muskulatur eine Dauerkontraktion eingehen kann, die ohne Vermehrung des Stoffumsatzes besteht und den glatten Muskel in ein Band verwandelt. Manche Erscheinung aus der Pathologie des Menschen, der Dauerspasmus bei Erkrankungen des Zentralnervensystems, der jahrzehntelang bestehen kann ohne eine der Arbeit entsprechende Erhöhung des Nahrungsbedarfs [4]), der Kontraktionszustand beim chronischen Tetanus [3]) werden sich auf eine Zustandsänderung in der „Tonussubstanz" des quergestreiften Muskels zurückführen lassen. Leichter verständlich noch werden uns derartige Erscheinungen an der glatten Muskulatur, der Pylorospasmus u. ä., und auch ein erhöhter Tonus der glatten Gefäßmuskulatur, wie er zur Erklärung der Blutdrucksteigerung angenommen werden muß. Wenn auch ein solcher Kontraktionszustand unter dem Einfluß des Nervensystems entsteht, so enthebt uns das noch nicht der

[1]) A. Loeb, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 85. 348.
[2]) Pflügers Arch. 134. 441. 1910.
[3]) E. Meyer u. L. Weiler, Münch. med. Wochenschr. 1916. S. 1525; 1917. S. 1569 u. 1611.
[4]) Über Messungen des Umsatzes bei solchen Zuständen ist mir nichts bekannt.

Pflicht, nach einem Stoff zu suchen, der als zentraler oder peripherer Reiz die Zustandsänderung bewirkt. Die Kenntnis der Blutdrüsensekrete hat uns genügend Hinweise gegeben, nervöse Vorgänge als die Folgen der Einwirkung von gut, zum Teil schon vollständig bekannten chemischen Individuen anzusehen. So hat die Entdeckung des Suprarenins und seiner Eigenschaften rasch dazu geführt, die Hypertonie als die Folge einer gesteigerten Suprareninproduktion zu betrachten. Es sind darüber eine Reihe von Untersuchungen mit völlig negativem Resultat gemacht worden.

Auch hier wissen wir nichts Sicheres. Mit der bei der Urämie geübten Vorsicht ist darauf hinzudeuten, daß das giftige Produkt in der Niere selbst seinen Ursprung haben und vielleicht durch abnorme Stoffumsetzungen (Spaltungen) entstehen könnte, die die Folge einer durch die Glomerulussperrung bedingten Ischämie sind. Da der aus ganz verschiedenen Ursachen entspringende, gleiche krankhafte funktionelle Zustand der Glomeruli gleichzeitig zu den hypertonischen und nervösen Erscheinungen führt, so verleitet die Ökonomie des Denkens dazu, entweder die urämischen Symptome als die Folge der vasomotorischen oder beide als die Wirkungen desselben Giftes anzusehen. Daß auf ein Gift nicht immer alle Erfolgsorgane zugleich oder in gleichem Maße reagieren, ist aus dem Studium anderer toxisch bedingter Krankheitszustände, z. B. des Morbus Basedowii, hinreichend bekannt.

Das Ödem.

Wenn auch die Lehre vom nephritischen Ödem nur einen Teil des Problems ausmacht, so soll doch an dieser Stelle eine zusammenfassende Besprechung erfolgen.

Ein allgemeines Ödem setzt eine Zunahme des Wassergehalts des Körpers voraus; ein lokales Ödem, wie das vasomotorische, Quinckesche, das nach Insektenstichen oder bei lokalen venösen Stauungen entstehende, kann sich bei normalem Wassergehalt durch Änderung der Wasserverteilung bilden. Da der Organismus über physiologische Wasserniederlagen verfügt, die besonders in Haut und Muskeln sitzen, so kann eine örtlich begrenzte Wasservermehrung erfolgen, ohne daß an einer anderen Stelle eine die Lebensvorgänge beeinträchtigende Verminderung des Wassergehalts eintritt. Wenn Bence[1]) berichtet, daß nephrektomierte Ratten auch ohne Wasserzufuhr ödematös werden, so kann es sich nur um eine hochgradige Wasserverschiebung handeln.

Beim Menschen macht das Wasser 65% des Körpergewichtes aus; von dem Wasser befinden sich 56,8% in der Muskulatur, 6,66% in der Haut, 4,7% im Blut, 2,8% in der Leber. Der Wassergehalt dieser Organe ist, auf ihr Gesamtgewicht bezogen, nicht ganz der gleiche; die Reihenfolge, nach absteigendem Gehalt geordnet, ist Blut (77,98%), Muskel (73,53%), Leber (70,79%), Haut (63,86%[2])). Das große Ge-

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 67. 69. 1909.

[2]) Bischoff, Zeitschr. f. ration. Med. 20. 3. Reihe. Vgl. O. Schwarz, Korrespondenzbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 19. 452. 1917.

wicht und der Wasserreichtum des Muskels bewirken, daß ungefähr die Hälfte des ganzen Körperwassers in der Muskulatur sitzt. Bei einem Versuch, den Wassergehalt des Körpers anzureichern, verteilt sich das Wasser nicht gleichmäßig über alle Organe; die Zunahme ist in Muskel und Haut doppelt so groß wie im Blut, dessen Wassergehalt nur um 1,92% steigt[1]. Die Organe haben also (O. Schwarz) eine spezifische Kapazität, deren hoher Wert bei Muskel und Haut im Verein mit dem großen Gewicht dieser Gewebe bewirkt, daß von einer Wasserretention 43,80% in der Muskulatur, 11,45% in der Haut verbleiben.

Von ganz besonderer Bedeutung ist, daß an einem gesteigerten Wassergehalt des Körpers das Blut, sowohl absolut wie prozentual, nur einen sehr geringen Anteil zu nehmen braucht. Alle Untersuchungen, an Gesunden wie an ödematösen Herz- und Nierenkranken, haben ergeben, daß auch eine starke Flüssigkeitszufuhr, welche die in der Versuchszeit gebildete Harnmenge beträchtlich übersteigt, nicht zu einer Verdünnung des Blutes führt. Das Blut hält also seinen Wassergehalt hartnäckig konstant; und das im Körper des Menschen verbliebene Wasser geht sehr wahrscheinlich, wie beim Hund, vorzugsweise in die Gewebe der größten Wasserkapazität, in Muskeln und Haut[2].

Eine Wasserretention ist also nicht identisch mit einer Hydrämie. Auch bei hochgradigstem Ödem kann die Hydrämie eine sehr geringe sein oder ganz fehlen. Andererseits gibt es nicht selten Fälle von sehr großer klinischer Bedeutung, in denen bei einer akuten Nephritis eine starke Wasserretention ohne entsprechendes Ödem stattfindet. Dann kommt es zu einer starken Hydrämie, die rasch zu einer Insuffizienz des linken Herzens und als Folge dieser Schädigung und des gesteigerten Wassergehalts des Blutes zu einem Lungenödem führt. Hydrämie und universelles Ödem sind also gleichgeschaltete, aber nicht voneinander abhängige Zustände. Von einem teleologischen Gesichtspunkt ist das Ödem ein Sicherheitsventil gegen die bei Wasserretention drohende gefährliche Hydrämie.

Die Frage, ob eine starke Zufuhr von Flüssigkeit zu Ödemen führt, ist nach dem Gesagten eine Frage der Definition des Begriffes „Ödem". Cohnheim und Lichtheim[3] haben beim Tier durch „künstliche Hydrämie" kein Ödem der Haut, wohl aber ein Ödem der Drüsen entstehen sehen. Magnus[4] hat dieses Ergebnis bestätigt. Mit der Einschränkung, daß die Haut des Tieres von der des Menschen sehr verschieden ist, wird man also folgern, daß ein Anasarka durch Flüssigkeitszufuhr nicht zu erzielen ist, wenn man den Begriff Ödem im klinischen Sinne faßt und eine sicht- und knetbare Wasseransammlung meint. Versteht man unter Ödem dagegen, zunächst in chemisch-analytischer Definition, eine Zunahme des Wassergehalts über die Norm, so wird man nach den obenerwähnten Untersuchungen zu dem Schluß kommen,

[1] Engels, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 51. 346. (Versuche am Hund.)
[2] Plehn, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 91. 1. Reiß, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 10. 569. 1913.
[3] Virch. Arch. 69. 106. 1877.
[4] Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42. 250.

daß eine negative Wasserbilanz zu Ödem führt. Nun kennen wir sehr gut einen pathologisch gesteigerten Wassergehalt des Körpers, der mehrere Kilogramm betragen kann, ohne ein knetbares Anasarka zu sein. Einen solchen Zustand bezeichnet man als Präödem. Er geht dem knetbaren Ödem voraus und überdauert es regelmäßig. Seitdem man gelernt hat, eine abnorme Wasserretention nicht durch den Eindruck des Fingers, sondern durch die Wage zu bestimmen, und seit man weiß, daß dieses Wasser nicht in der Blutbahn, sondern in den Geweben sitzt, ist der klinische Begriff des Ödems dem chemisch-analytischen sehr nahe gerückt.

Im anatomisch-histologischen und physiologisch-pathologischen Sinne ist aber an dem Begriff, daß das Ödem in der Ansammlung tropfbarer Flüssigkeit in den Gewebsspalten besteht, festzuhalten. Eine Gewichtszunahme, wie sie dem Präödem entspricht, muß nicht ausschließlich durch eine Hydrämie bedingt sein, und die klinische Beobachtung lehrt, daß das auch sehr oft nicht der Fall ist. Es ist möglich, daß in solchen Fällen der Wassergehalt der Zellen selbst zugenommen hat, also eine Form der Wasserretention vorliegt, die Fischer[1]) (s. unten) irrtümlich als charakteristisch für das Ödem angesprochen hat.

Die Ansammlung des Wassers in den Gewebsspalten ist die Folge eines fehlerhaften Kreislaufs der Säfte. Die Beobachtung der physiologischen Verhältnisse des Stoffaustausches zwischen Blut und Geweben hat folgende Tatsachen ergeben.

Der Blutkreislauf bewegt sich in einem geschlossenen System, außerhalb dessen die Gewebszellen liegen. Durch die Capillarwand tritt ein Transsudat, das das Nährmaterial an die Zellen heranbringt. Die Zellen entnehmen diesem Medium das Nährmaterial und übergeben ihm ihre Abbau- und Sekretionsstoffe. Durch diese Prozesse entsteht die Gewebsflüssigkeit, die nach ganz oder teilweise vollzogenem Austausch fortgeschafft wird, und zwar zum Teil durch das Lymphgefäßsystem, zum Teil durch die Blutbahn. Für beide Adersysteme sind die physikalischen Bedingungen die gleichen, da ebenso wie der Blutkreislauf auch die Lymphgefäße ein abgeschlossenes Ganzes bilden. Die frühere Meinung, daß die Lymphcapillaren offen zwischen den Zellen enden, ist durch die Untersuchungen von Macallum widerlegt, der nachwies, daß die Lymphbahnen mit Blindschläuchen beginnen, die wie die Blutcapillaren zwischen den Zellen gelagert sind. Der Teil der Gewebsflüssigkeit, der von den Lymphbahnen aufgenommen wird, heißt Lymphe (Klemensiewicz[2])).

Wir haben also in dem Stromgebiet, das der Organismus darstellt, drei scharf voneinander getrennte Räume zu unterscheiden, das Blutsystem, das Lymphsystem und das zwischen beide gelagerte Gewebe mit seinen Zellen und den trennenden, in der Norm nicht mit Flüssigkeit gefüllten, sondern eben nur angefeuchteten Spalten. Diese drei Räume sind durch zusammenhängende Lagen von Endothelien

---

[1]) M. H. Fischer, Das Ödem. Dresden 1910.

[2]) Verh. d. Ges. deutsch. Naturforscher u. Ärzte. Münster 1913. T. 327; II. 34.

voneinander geschieden, die einem Stoffdurchtritt dienen, der durch Änderungen der Menge und Zusammensetzung des Blutes beobachtet werden kann. Solche Untersuchungen sind in sehr verschiedenen Anordnungen gemacht worden; sie haben ergeben, daß an der Austauschgrenze diejenigen Reaktionen eintreten, die zu einer normalen Beschaffenheit des Blutes, sowohl seiner Menge, als seiner Zusammensetzung, zurückführen. So kommt es nach einem Aderlaß rasch zu einem Einströmen von Flüssigkeit aus den Geweben in das Blut. Bei einer intravenösen Injektion einer hypotonischen Kochsalzlösung geht der Überschuß von Wasser rasch in die Gewebe, so daß in der Blutbahn eine isotonische Lösung verbleibt. Bei der intravenösen Infusion hypertonischer Lösungen wird das Ziel der Isotonie dadurch erreicht, daß Salz aus dem Blut in die Gewebe und Wasser aus den Geweben in die Blutbahn strömt.

Diese Austauschvorgänge verlaufen so schnell, daß nur ein unmittelbarer Übertritt in die Blutcapillaren in Frage kommt, eine Vermittelung der Lymphgefäße aber ausgeschlossen erscheint. Der Lymphstrom geht nämlich sehr langsam vonstatten, so daß in 24 Stunden nur wenige Liter (2—4) den Ductus thoracicus durchfließen.

Daß die Gewebe z. B. in dem Falle eines Aderlasses oder größeren Blutverlustes imstande sind eine Salzlösung zur Füllung des Gefäßsystems abzugeben, hat zur Voraussetzung, daß in den Geweben Stoffe gespeichert werden, daß also an der Aufrechterhaltung der gleichmäßigen Zusammensetzung des Blutes nicht nur die Nieren (und andere Drüsen) arbeiten, sondern auch die unendliche Fläche der „inneren Exkretion“, die in den Capillarendothelien gegeben ist.

Die Reihenfolge, in der die beiden Exkretionssysteme, das innere und das äußere, ihre ausgleichende Arbeit am Blute verrichten, ist durch den sparsamen Betrieb des Organismus bedingt. Nur das wird aus dem Körper entfernt, was weder dem unmittelbaren Gebrauch noch dem Bedürfnis einer Aufspeicherung von Vorräten dient. Besonders aus den Untersuchungen von Eppinger[1]) geht unzweideutig hervor, daß auch beim Gesunden Wasser und Kochsalz bei peroraler, subkutaner und sogar bei intravenöser Einverleibung nicht in erster Linie der Nierensekretion anheimfällt, sondern daß diese Stoffe zunächst den Weg in die Gewebe nehmen, von dort nach kürzerem oder längerem Aufenthalt in das Blut zurückkehren und dann erst durch die Niere ausgeschieden werden. Eppinger hat die sehr wichtige Tatsache entdeckt, daß die Schilddrüsensubstanz, die auf die Niere selbst keinen nachweisbaren Einfluß hat, diesen Lauf der Stoffe durch die Gewebe beschleunigt, also auf den Stoffaustausch an den Endothelgrenzflächen unmittelbar einwirkt. Besondere Verzögerungen erleidet dieser Kreislauf nicht nur bei Nierenkranken, sondern auch bei anderen Kranken mit gesunden Nieren, so besonders beim Myxödem, bei Raynaudscher Krankheit und im Fieber, während beim Morbus Basedowii eine Beschleunigung nachweisbar ist.

---

[1]) Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917.

Aus diesen Beobachtungen und aus zahlreichen anderen geht die große Bedeutung der Gewebe (der extrarenalen Faktoren) für den Wasser- und Salzhaushalt hervor.

Denselben Gesetzen wie das Wasser ist sein unzertrennlicher Begleiter, das Kochsalz, unterworfen. Während man zunächst glaubte, daß das nephritische Ödem durch ein Unvermögen der Niere Wasser auszuscheiden, zustande komme, bildete sich nach Einführung physikalisch-chemischer Anschauungen in die Nierenpathologie (v. Koranyi[1])) die Meinung aus, daß die Retention von löslichen Bestandteilen, insbesondere von Kochsalz, das Primäre sei, und daß die entsprechende Menge Wasser zurückgehalten werde, um Steigerungen des osmotischen Druckes der Säfte und Gewebe zu verhüten. Strauß[2]) und Widal[3]) sind gleichzeitig zu solchen Auffassungen gelangt, die sich für die Therapie als sehr wertvoll erwiesen haben.

Oft sehen wir bei Neigung zu Ödemen durch eine Kochsalzgabe die Harnmenge sinken und das Ödem wachsen, und bei kochsalzarmer Kost Besserung und Verschwinden der Ödeme. Andererseits finden wir aber auch bei sicher primärer Wasserretention die Kochsalzausscheidung absolut und prozentual heruntergehen. Ein Parallelismus zwischen Wasser- und Kochsalzausscheidung und -retention besteht aber durchaus nicht in allen Fällen. Das ist daraus zu ersehen, daß bei der Ausschwemmung von Ödemen Kochsalz und Wasser in ganz wechselndem Verhältnis stehen. Die Mehrabgabe von Wasser, kenntlich an dem Gewichtsverlust des Kranken, und die Mehrabgabe von Kochsalz schwanken in den äußersten Fällen von einer 0,17%igen[4]) bis zu einer 4,6%igen Kochsalzlösung[5]). Ambard und Beaujard[6]) sahen eine Ausschwemmung von 49,7 g NaCl bei einem Verlust an Körpergewicht von 700 g, in einem anderen Falle eine Retention von 50 g NaCl ohne Gewichtszunahme. Es gibt also, und einem solchen Verhalten sind wir selbst öfters begegnet, eine trockene Kochsalzretention, von den Franzosen „trockenes Ödem" genannt. Und es gibt auch eine mit so wenig Kochsalzverhaltung einhergehende Wasserretention, daß ausschließlich osmotische Verhältnisse für die Beziehung zwischen Kochsalz und Wasser nicht angenommen werden können. Reine osmotische Beziehungen zwischen Salz und Wasser bestehen auch unter physiologischen Bedingungen nicht. Rosemann[7]) hat berechnet, daß Wasser- und Kochsalzgehalt des Körpers einer 0,25%igen Lösung entsprechen. Da der Kochsalzgehalt des Blutserums gleich etwa 0,6% ist, und da die Lymphe einen noch etwas höheren Kochsalzgehalt hat, so müssen also, um den Durchschnitt von 0,25% zu ergeben, andere Gewebe kochsalzärmer sein. Das Koch-

[1]) Physik. Chemie und Medizin. Ein Handbuch von Koranyi und Richter. Leipzig 1907/08.
[2]) Die chronischen Nierenentzündungen und ihre Einwirkung auf die Blutflüssigkeit und deren Behandlung. Berlin 1902. Kongr. f. inn. Med. 1909.
[3]) Kongr. f. inn. Med. 1909. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.
[4]) Halpern, Festschrift für Salkowski. Berlin 1904. S. 125.
[5]) Bittorf, Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. H. 6. Halle 1911.
[6]) Sem. méd. 1911. 181.
[7]) Pflüg. Arch. 135. 177. 1910.

salz ist nicht gleichmäßig über den Körper verteilt, sondern den einzelnen Geweben kommt eine spezifische Kapazität[1]) zu. Als Kochsalzniederlage wirkt an erster Stelle die Haut, in der sich 28—77% des retinierten Kochsalzes finden[2]), also auch bei den niedrigen Werten ein viel höherer Satz, als dem Gewicht der Haut entspricht. Bei Retention fand Leva[3]) ein Steigen des Kochsalzgehaltes der Haut bis auf den dreifachen Wert der Norm. Von besonderer Bedeutung ist, daß der Kochsalzgehalt des Serums bei Retention meist gar nicht, bei hydropischen Nierenkranken nur wenig wächst. Obgleich das Serum normal einen Kochsalzgehalt, der weit über dem Durchschnitt (0,25%) liegt, also eine große Kapazität hat, beteiligt es sich an der pathologischen Kochsalzretention gar nicht. Seine normale Kapazität ist auch zugleich fast seine maximale, und die Erhöhung seiner osmotischen Konzentration, die bei Schädigung der Nierenfunktionen eintreten kann, geschieht nicht durch eine Anreicherung von Chloriden, sondern vorwiegend durch eine Zunahme von Anelektrolyten (Harnstoff).

Auch aus der Beobachtung pathologischer Verhältnisse, nämlich aus der leicht und regelmäßig feststellbaren Tatsache, daß sich Blutserum und Ödem in ihrem Kochsalzgehalt unterscheiden, geht hervor, daß einfache osmotische Verhältnisse für die Verteilung von Wasser und Salzen nicht bestehen. Eine Theorie des Ödems, die sich ausschließlich auf osmotische Vorgänge aufbaut, kann also nicht richtig sein.

Nach Erfahrungen der Klinik und der experimentellen Physiologie und Pathologie ist das Kochsalz, oder richtiger gesagt das Natriumion, für die Gefäße und Gewebe kein gleichgültiger und unschädlicher Stoff. Aus diesem Grunde zieht die Physiologie andere isotonische Salzlösungen, z. B. die Ringerlösung, der physiologischen Kochsalzlösung vor. Es ist bekannt, daß nach Kochsalzzufuhr Fieber eintritt. Nach intravenösen Kochsalzinfusionen hat man Zellschädigungen, insbesondere eine Trübung des Herzmuskels beobachtet. Große Mengen von Kochsalz und Natrium bicarbonicum machen auch bei Gesunden Gewichtszunahmen und bei heruntergekommenen Individuen, denen man eine Ödembereitschaft zusprechen kann, auch Ödeme (Pfeiffer[4])).

Durch Anwendung von Gemischen von Carbonaten oder Citraten, deren Kationen der Zusammensetzung der Ringerlösung entsprechen, scheint bei Diabetikern im Zustand der Acidose das Ödem vermeidbar zu sein, ein Hinweis, daß nicht einfache osmotische Verhältnisse anzuschuldigen sind. Da es sich, wie aus den Untersuchungen von Hauberisser und Schönfeld[5]) hervorgeht, nicht um einen Einfluß des Natriumions auf die Gewebe, also nicht um eine Gewebsquellung handelt, so bleibt keine andere Möglichkeit, als eine Einwirkung der Salze auf die trennenden Endothelschichten, auf ihre Sekretions- und Resorptionsfähigkeit, anzunehmen.

Inwieweit diese zellschädigende Wirkung des Natriumions bei der

[1]) O. Schwarz, Korrespondenzbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 19. 451. 1917.
[2]) Padtberg, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 63. 64. 1910.
[3]) Zeitschr. f. klin. Med. 85. 1. 1915.
[4]) Kongr. f. inn. Med. 1911.
[5]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 71. 102.

Entstehung der Ödeme wirksam ist, kann mit Sicherheit noch nicht abgeschätzt werden. Ganz gewiß aber reicht das vorliegende Material nicht aus, um das Ödem als die Folge einer Salzretention und -schädigung aufzufassen. Neben einem solchen Einfluß, der in manchen Fällen tätig sein mag, sind in erster Linie die Salze und das Wasser nicht der Grund, sondern das Material zur Ödembildung.

Insbesondere lehren die Fälle mit starker Hydrämie ohne Ödem, daß die hydrämische Wasserretention allein nicht ausreicht, das Zustandekommen des Ödems zu erklären.

Daß das Problem sehr viel verwickelter ist, zeigen die ganz verschiedenen Bedingungen, unter denen eine Ödembildung entsteht. Entzündliche Prozesse, chemische Einwirkungen bezw. Toxine (Insektenstiche), Erkrankungen des Zentralnervensystems (Rückenmarksverletzungen), vasomotorische Einflüsse (Quaddel, Quinckesches Ödem), Krankheiten der Schilddrüse (Myxödem, antiödematöse Wirkung des Thyreoidins), Stauungen des venösen Abflusses und des Lymphstromes, Ernährungsstörungen (Kachexie, Beri-Beri, Infektionskrankheiten, Ödem der Diabetiker, insbesondere bei Haferkuren) und endlich die Nephritis ergeben eine solche Summe von Ursachen, daß es kaum möglich erscheint, einen einheitlichen Ausgangspunkt zu finden.

Um der Lösung des Problems näher zu kommen, müssen wir uns zunächst mit den physikalischen Vorgängen befassen, die an den trennenden Endothelschichten stattfinden, d. h. mit der Lymphbildung.

Die Bildung der Lymphe (und des Ödems) ist ein Problem der Abscheidung einer Flüssigkeit durch eine lebende Membran. Diese Flüssigkeiten haben eine andere Zusammensetzung als ihre Quellen, Blut und Zellen. Sie sind stets eiweißärmer und in bezug auf den Gehalt an Kochsalz und anderen gelösten Substanzen durchaus nicht immer den Mutterflüssigkeiten gleich. Von prinzipieller Wichtigkeit ist, daß osmotische Konzentration und Kochsalzgehalt von Lymphe und Ödem die Werte des Blutserums übersteigen können und daß auch bezüglich des Reststickstoffs Verschiedenheiten vorkommen. Mit diesen Feststellungen wird das Problem dem der Harnbildung ähnlich, und es hat auch in der Entwicklung seiner Erkenntnis ähnliche Wandlungen durchgemacht. Die Lehre, daß die Lymphe und Gewebsflüssigkeit durch Filtration aus den Blutcapillaren unter der Wirkung der Druckdifferenz zwischen Capillarblut und Gewebsflüssigkeit entstehe, ist ebenso wie die entsprechende Theorie der Nierensekretion verlassen.

Cohnstein[1]) hat darauf hingewiesen, daß von einer Filtration gar nicht gesprochen werden dürfe, weil die trennende Schicht auf beiden Seiten von einer Flüssigkeit umspült sei. Man kann diesen sehr berechtigten Einwand dahin verallgemeinern, daß überhaupt nirgendwo im Organismus die Bedingungen einer Filtration gegeben sind, und daß es Zeit wäre, die Anwendung dieses falschen Bildes, z. B. auch das Wort „Nierenfilter", aufzugeben. Heidenhain[2]) hat, im Einklang mit seiner Theorie der Nierensekretion, die Lymph-

[1]) Virchows Arch. 135. 514. 1814; Pflügers Arch. 59. 350, 508. 1894; Ergebn. d. Pathol. III. 568. 1896.

[2]) Pflügers Arch. 49. 209. 1891.

bildung als einen sekretorischen Vorgang aufgefaßt. Später kam man unter dem Einfluß der physikalischen Chemie dazu, die Vorgänge an den trennenden Endothelschichten als Diffusion und Osmose anzusehen. Es ist zweifellos, daß diese einfachste Form des Stoffaustausches durch eine Membran stattfinden kann. Aber ganz sicher stellt eine Osmose weder ausschließlich noch vorwiegend die treibende Kraft dar; sie ist nicht imstande die eintretenden Konzentrationsunterschiede zu bewirken und zu erklären. Das treffende Wort, das ich zuerst bei Volhard[1]) finde, daß die „Funktion der Capillarendothelien darin besteht, eine einfach mechanische Filtration zu verhindern und zu verhüten, daß rohe physikalisch-mechanische Kräfte sinnlos walten", gilt auch für die Diffusion und Osmose.

Diese Ablehnung einfacher physikalisch-chemischer Vorstellungen darf aber nicht dazu führen, jeden Versuch der physikalisch-chemischen Erklärung aufzugeben und sich auf den hoffnungslosen Standpunkt zurückzuziehen, daß die Lymphbildung ein vitaler Vorgang sei. Da die physikalische Chemie mehr umfaßt als die Lehre vom osmotischen Druck, so liegt zu einem solchen Verzicht glücklicherweise keine Veranlassung vor.

Zangger[2]) hat sehr wichtige und interessante Untersuchungen über die Kolloidmembran mitgeteilt, die sich in ihrer Funktion unter dem Einfluß der sie benetzenden und von ihr adsorbierten Stoffe ändert und sich von einer semipermeablen Membran dadurch unterscheidet, daß sie auch eine Durchlässigkeit gegenüber gelösten Kolloiden (Eiweiß) besitzen kann. Unter gewissen Umständen verhält sich, wie aus Untersuchungen von Wessely[3]) am subkonjunktivalen Bindegewebe hervorgeht, die Membran so einfach, daß die durch sie erfolgenden Vorgänge des Stoffaustausches durch die Wirkung der Osmose hinreichend geklärt erscheinen. Für den Durchtritt anderer Stoffe (z. B. Harnstoff) spielt vielleicht die Lipoidlöslichkeit eine Rolle[4]). Aber von größerer Bedeutung sind zweifellos die verwickelten Funktionen der Membranen, die bei Gegenwart von Kolloiden und Elektrolyten sich z. B. so ändern können, daß Kochsalz nur nach der einen Richtung wandert[5]), und daß an der Grenze hydrolytische Spaltungen auftreten[5]). Solche Änderungen der Membranen sind also imstande, Konzentrationsunterschiede zu schaffen. Die Aufrechterhaltung derselben ist mitbedingt durch den Eiweißgehalt und die Reaktion der Flüssigkeiten, die die Bildung von osmotisch nicht wirksamen Eiweißsalzen zur Folge hat[6]). Diese, ohne physikalisch-chemische Grundlage schwer verständlichen Verhältnisse können hier nur kurz gestreift werden. Eine ausführliche Darstellung findet sich in dem nicht genug zu empfehlenden Werk von R. Höber[7]).

---

[1]) In Mohr und Staehelin, Handbuch d. inn. Med. III. S. 1296. 1918.

[2]) Ergebn. d. Physiol. 7. 99. 1908.

[3]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 49. 412. 1903.

[4]) Vgl. R. Höber, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. 4. Aufl. 1914. S. 633.

[5]) Donnan, Zeitschr. f. Elektrochem. 17. 572. 1911.

[6]) Rona, Biochem. Zeitschr. 29. 501. 1910; 56. 416. 1913.

[7]) Vgl. R. Höber, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. 4. Aufl. 1914. S. 633.

Für die Bewegung der Lymphe kommen die Druckdifferenzen zwischen Blut- und Lymphgefäßen, die Gewebespannung (Landerer[1]), die Wasser anziehende Kraft des Blutplasmas und vielleicht Eigenbewegungen der Lymphgefäße, wie sie Hasebrock[2]) für den extrakardialen Kreislauf des Blutes sehr wahrscheinlich gemacht hat, in Betracht.

Starling[3]), Cohnstein[4]) und Roth[5]) haben darauf hingewiesen, daß die viel höhere Eiweißkonzentration des Blutes bei für Eiweiß impermeabler Capillarwand durch ihren bedeutenden osmotischen Druck (oder vielleicht durch ihre, Wasser und wäßrige Lösungen anziehende Quellungsfähigkeit) eine Strömung aus eiweißärmeren Gebieten (Lymphräumen) bewirkt. So kann man durch Einführen kolloidaler Lösungen (Gummi arabicum, Gelatine) im Blut eine starke Hydrämie erzielen[6]).

Von großer Bedeutung sind die Untersuchungen von Asher[7]), der zwei Arten von Lymphe annimmt, eine, die die Nahrung von dem Blut in die Gewebe führt, und eine zweite, die die Abfallstoffe aus den Geweben fortschafft. Die Verdauung der größeren Moleküle von den Geweben bedingt ein Auftreten vieler kleinerer Moleküle, also eine Zunahme des osmotischen Druckes, der eine Energiequelle für die Austauschprozesse ist.

Eppinger bringt seine außerordentlich wichtige Entdeckung, daß die Schilddrüsensubstanz Ödeme durch Einwirkung in den Geweben austreibt, mit der Theorie von Asher in Einklang, indem er meint, daß der Stoffumsatz durch das Thyreoidin gesteigert und damit die Bewegung der Gewebsflüssigkeit angeregt wird.

Die Bildung der Lymphe beruht auf den sezernierenden und resorbierenden Eigenschaften der Capillarendothelien. Die Ansammlung abnormer Flüssigkeitsmengen in den Geweben könnte in einer gesteigerten Sekretion oder in einer verminderten Resorption oder in einem Zusammenwirken dieser beiden Störungen bestehen, wenn nicht etwa in den Zellen selbst besondere Umstände obwalten, durch die ein größeres Flüssigkeitsquantum intracellulär festgehalten wird. Eine derartige Wasseransammlung fällt nach der oben wiedergegebenen Definition, nach der das Ödem in einer abnormen Flüssigkeitsansammlung in den Maschen und Spalten der Gewebe besteht, nicht unter den Begriff des Ödems, ist aber von M. H. Fischer[8]) mißverständlich als Ödem bezeichnet worden. Fischer hat die Lehre aufgestellt, daß das Ödem durch eine gesteigerte Wasserbindung, eine Quellung, bedingt sei, die durch Milchsäurebildung in den Geweben

---

1) Landerer, Die Gewebespannung. Leipzig 1884.
2) Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes. Jena 1914.
3) Journ. of Physiol. 14. 131. 1893; 16. 224. 1894; 17. 30. 1894.
4) Virch. Arch. 135. 514. 1894; Pflüg. Arch. 59. 350. 508. 1894; 62. 587. 1896; Ergebn. d. Physiol. 1896. S. 518.
5) Arch. f. Anat. u. Physiol. 416. 1899.
6) Czerni, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34. 278.
7) Zeitschr. f. Biologie 36. 154. 1897; 37. 261. 1898; 40. 180, 333. 1900 und der physiologische Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben. Jena 1909.
8) M. H. Fischer, Das Ödem. Dresden 1910.

zustandekommt. Diese Ansicht hat mit vollem Recht einen sehr starken Widerspruch erfahren und Nachprüfungen in keiner Weise standgehalten. Das Wesentliche des Ödems wird durch die Anschauungen von Fischer jedenfalls nicht getroffen. Daß der Begriff der Quellung in der Pathologie des Ödems aber ganz auszuschalten sei, kann trotz der Ablehnung der Lehre von Fischer nicht zugegeben werden.

Wir sahen bereits bei Besprechung der Nierensekretion, daß das Wasser im Blutserum an die Eiweißkörper gebunden ist. Wenn auch bei dem Ödem ein großer Teil des Wassers in tropfbarem Zustande frei in den Gewebslücken sitzt, so ist doch mit Sicherheit anzunehmen, daß auch die Gewebsteile selber an dem gesteigerten Wassergehalt beteiligt sind. Daß das Bindegewebe sich bei einem Ödem nicht völlig passiv verhält, sehen wir an den Bindegewebswucherungen und -verhärtungen, die bei langdauernden Ödemen eintreten. Es ist zu erwägen, ob dieser Wucherungsprozeß nicht in Analogie zu setzen ist dem Prozeß des Wachstums, bei dem man eine einleitende Wasseraufnahme, d. i. Quellung, annimmt. Auch das bekannte Festsitzen mancher alten Ödeme, die selbst bei guter Diurese jeder Flüssigkeitsbeschränkung trotzen, kann man kaum anders als durch gesteigerte Wasserbindung erklären.

Eppinger[1]) hat festgestellt, daß die normale, nach einer subkutanen Kochsalzzufuhr erfolgende Ausscheidung mächtig gehemmt wird, wenn man der Salzlösung Gelatine zufügt. Er macht daraus die Hypothese, die an die Auffassung von Cohnheim erinnert, daß die Capillarwandungen, die in der Norm für Eiweiß undurchlässig sind, unter pathologischen Einflüssen eine eiweißreiche Flüssigkeit abgeben, die Eppinger physikalisch und kausal der Albuminurie in Parallele stellt und als eine „Albuminurie ins Gewebe" bezeichnet. Dieser Eiweißgehalt der Ödemflüssigkeit soll das Liegenbleiben der Flüssigkeit im Gewebe zur Folge haben.

Es ist nicht recht einzusehen, warum aus der Gelatine- und Eiweißlösung nicht das Lösungsmittel resorbiert wird, wenn nicht eben eine wasserbindende Kraft der Kolloide vorliegt.

Diese bescheidene Rolle im Wesen des Ödems kann also der Quellung wohl zuerkannt werden. Die Hauptrolle fällt den Änderungen der Sekretion und Resorption zu, die die Endothelzellen unter krankhaften Verhältnissen erfahren. Eine Steigerung des Flüssigkeitsaustrittes wird, ebensowenig wie eine Steigerung der Wasserausscheidung in der Niere, durch hämodynamische Umstände bedingt. Weder eine Steigerung des Blutdruckes noch des Capillardruckes ist imstande ein Ödem herbeizuführen. Die venöse Stauung, die so oft mit Ödem vergesellschaftet auftritt, wirkt nicht durch Steigerung des Druckes in den Capillaren Ödem erzeugend. Es besteht kein Parallelismus zwischen der Höhe des pathologisch gesteigerten Venendrucks und der Neigung zum Ödem (Volhard). Unter den Verhältnissen, die zum kardialen Hydrops führen, ist das Primäre das kleine Schlag-

[1]) l. c.

volumen und die Verlangsamung des Blutstromes, durch die die Capillarendothelien sehr wohl in ihrer Funktion, d. h. in ihren Sekretions- und Resorptionsverhältnissen geschädigt werden können. Ein gesteigerter Wasseraustritt aus der Blutbahn könnte auch die Folge einer abnormen Blutzusammensetzung sein. Die oben erwähnten Versuche von Cohnheim und Lichtheim[1]), und die Beobachtungen von Hydrämie ohne Ödembildung sprechen gegen einen solchen Zusammenhang. Es bleibt also nichts anderes übrig als die Änderung der Eigenschaften der Endothelzellen, eine Erhöhung ihrer Durchlässigkeit, für das Ödem verantwortlich zu machen. Schädigungen der Endothelzellen mit Ödem als Folge sind durch thermische, chemische und mechanische Einwirkungen und besonders auch durch Asphyxie zu erzielen.

Klemensiewiecz[2]) hat das durch folgenden Versuch gezeigt. Wenn man ein Kaninchenohr 18 Stunden lang bei völliger Blutleere hält und dann den Kreislauf wieder herstellt, so kommt es zu einem hochgradigen Ödem des Ohres. Der Gewebsdruck des Ohres wird gleich 300—400 ccm einer 0,85%igen Kochsalzlösung; durch eine eingestochene Kanüle läuft eine wasserhelle, klare eiweißhaltige Flüssigkeit ab. So tritt ganz entsprechend ein Ödem der Niere[3]) nicht nur ein bei Abschnürung der Vene, sondern auch bei Schädigung des arteriellen Zuflusses. Da ein Ödem der Niere durch den Widerhalt der straffen Kapsel einerseits zu starken Schmerzen, andererseits zu einer Kompression und Druckschädigung des Parenchyms und somit zu einer völligen Anurie führt, so kommt dieser Entstehung einer ödematösen Schwellung eine große praktische Bedeutung und eine wichtige therapeutische Folge, die Dekapsulation der Niere bei anhaltender Anurie, zu.

Die gesteigerte Sekretion, die bei kardialer Stauung durch die Asphyxie der Capillaren zustande kommt, wird immer auch mit einer behinderten Resorption in die Blutbahn verbunden sein. Es wäre zu erwarten, daß der zweite Weg der Resorption, der durch die Lymphbahn, unter diesen Verhältnissen in größerem Maße beschritten wird. Es sind einzelne Beobachtungen gemacht worden, die dieser Erwartung entsprechen. Besonders beim Eintritt der Diurese scheint sich ein reichlicher Strom in die Lymphbahnen zu ergiessen (Volhard[4]). Im Zustand der Beharrung des Ödems aber liegt die Resorption durch die Lymphbahnen anscheinend danieder, so daß man wohl für diese Zellen den Schädigungen der Capillarendothelien gleichgerichtete annehmen muß.

Die Theorie, daß das Ödem (auch das nephritische) durch eine Schädigung der Gefäße zustande kommt, geht auf Cohnheim[5]) zurück. Cohnheim und Senator[6]) dachten an eine entzündliche Veränderung der Hautgefäße durch dasselbe Agens, das auch die Nieren-

---

[1]) Virchows Arch. 69. 106. 1877.
[2]) l. c.
[3]) M. H. Fischer, Das Ödem. Dresden 1910.
[4]) In Mohr und Staehelin, Handbuch der inn. Med. III. Bd. 1918.
[5]) Cohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathologie. 2. Aufl. I. S. 430.
[6]) In Nothnagels Handbuch. 2. Aufl. Wien 1902.

entzündung macht. Senator ist der erste, der das Ödem bei der akuten Nephritis nicht als die Folge der Nephritis, sondern als eine ihr parallel gehende Erscheinung auffaßt. Gestützt wird diese Ansicht durch die jedem geläufigen Beobachtungen, daß bei der Scharlachnephritis, aber auch bei anderen akuten Nierenentzündungen, bei denen nicht wie bei dem Scharlach eine Alteration der Hautgefäße vorangegangen ist, das Ödem mehrere Tage vor der Albuminurie auftreten kann. Zur Vorsicht mahnen allerdings die Fälle von Nephritis (reiner Glomerulonephritis), die mit Ödem, Blutdrucksteigerung, aber ohne Eiweißausscheidung verlaufen. Nicht widerlegt wird die Auffassung der primären Beteiligung der Capillaren durch das Fehlen eines entsprechenden histologischen Befundes. Ganz abgesehen davon, daß die pathologisch-anatomische Ausdrucksfähigkeit des Capillarsystems eine sehr geringe ist, sind auch an anderen Organen funktionelle Veränderungen durch die histologische Technik sehr oft nicht darstellbar.

Die Unabhängigkeit der Capillarveränderung von Vorgängen in der Niere, die für die akute Nierenentzündung angenommen wird, stößt auf das Bedenken, daß die Beziehung Nierenerkrankung — Ödem nicht nur für die akuten Fälle gilt, sondern für sehr verschiedene Formen der Nierenerkrankungen und sehr verschiedene Ätiologien. Zunächst ist festzustellen, daß bei Fehlen der Nieren trotz langdauernder Anurie kein Ödem auftritt. Daraus geht hervor, daß nicht die Retentionen allein das Ödem machen. Es folgt aber auch die Erkenntnis der sehr auffallenden Analogie zu den beiden anderen wichtigen Folgen von krankhaften Nierenprozessen, zu der Urämie und zur Blutdrucksteigerung, die gleichfalls beim Fehlen der Nieren nicht auftreten. Wie wir früher die Entstehung dieser Nierenfolgen auf die Bildung eines Giftes in der kranken Niere bezogen haben, so auch die Entstehung des nephritischen Ödems (Ascoli[1])). Kast[2]) und Starling[3]) haben im Blut und in der Ödemflüssigkeit hydropischer Nierenkranker lymphtreibende Stoffe gefunden. Die Versuche von Magnus[4]), der durch das Serum nephrektomierter Kaninchen bei anderen Tieren Ödem erzeugte, sprechen dafür, daß auch retinierte Stoffe gefäßschädigend wirken, stehen allerdings mit klinischen Tatsachen (Fehlen des Ödems bei Anurie) nicht im Einklang.

In jedem Falle kommt den Capillaren (den extrarenalen Faktoren) für das nephritische Ödem eine sehr hohe Bedeutung zu. Ob die Gefäßschädigung in akuten Fällen unabhängig von der Nierenerkrankung erfolgt, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden. Daß in kranken Nieren und besonders bei Erkrankung der Tubuli (Nephrosen) Stoffe entstehen, die die Durchlässigkeit der Capillaren erhöhen und die Resorptionsvorgänge in den Geweben vermindern, ist sehr wahrscheinlich. Von der Art und der Schwere der Nierenerkrankung

---

[1]) Ascoli, Vorlesungen über Urämie. Jena 1903.
[2]) Deutsches Arch. f. klin. Med. 78. 562.
[3]) The production and absorption of lymph in Schäfers Textbook of physiologie 1. 285. Edinburgh and London 1898.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 42. 250.

scheint die Bildung dieser Stoffe in recht weiten Grenzen unabhängig zu sein, da wir Ödeme auch bei erhaltenen Konzentrationsfähigkeiten finden.

Die Albuminurie.

Die wahre Albuminurie, d. i. die gleichzeitig mit der Harnbildung erfolgende Eiweißausscheidung im Gegensatz zu der Beimengung von Eiweiß zu dem eiweißfreien Harn in den unteren Harnwegen (falsche Albuminurie), kommt nicht nur bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen der Niere vor. Unter krankhaften Verhältnissen finden wir sie bei der Herzdekompensation, bei Anämie, bei Leukämie, bei Leberkrankheiten, insbesondere auch beim Ikterus, bei Enteritis und Ileus, bei dem epileptischen Anfall u. a. m. Die febrile Albuminurie ist eine bei allen Infektionen vorkommende Erscheinung, die auf leichte renale Prozesse (trübe Schwellung der Epithelien, akute Nephrose nach Volhard und Fahr) zurückgeführt wird.

Auch der normale Harn enthält kleine Mengen Eiweiß, die mit den gewöhnlichen Methoden nicht mehr nachweisbar sind. Da alle physiologischen Erscheinungen in ihrer Breite Verschiedenheiten, insbesondere solche individueller und zeitlicher Natur, aufweisen, so kann ein Eiweißbefund an sich nicht stets als Zeichen einer Krankheit und auch nicht als Krankheit selbst aufgefaßt werden. Die Vereinheitlichung der Begriffe Albuminurie und Nierenerkrankung hat den Entwicklungsgang und das Lebensglück so mancher jungen Menschen beeinträchtigt und muß unbedingt verschwinden. Die normale physiologische Albuminurie, die durch die einfachen Reaktionen nicht nachweisbar ist, wird bei einer großen Anzahl von Menschen durch körperliche Bewegungen so gesteigert, daß sie der Beobachtung nicht mehr entgehen kann. Welches Maß von Muskelarbeit dazu gehört, wird von individuellen Umständen abhängig sein. So wie körperliche Arbeit wirken in manchen Fällen psychische Erregungen. Von besonderer Bedeutung ist eine nicht kleine Gruppe jugendlicher Menschen, die nur bei aufrechter Körperhaltung eine Eiweißausscheidung haben (orthostatische Albuminurie). Die Untersuchungen von Jehle[1]) haben gezeigt, daß das Wesentliche der aufrechten Haltung eine Lordose der Lendenwirbelsäule ist (vgl. Marschhämoglobinurie). Auch durch eine entsprechende horizontale Lagerung kann Albuminurie erzielt werden. Bei anämischen Kindern bis in das Pubertätsalter hinein beobachtet man eine Albuminurie, die besonders am Vormittag auftritt, so wie auch Muskelanstrengungen am Vormittag leichter zu Eiweißausscheidung führen. Die Größe der Eiweißausscheidung pflegt in allen diesen Fällen 0,1‰ selten zu übersteigen, mit Ausnahme der Albuminurie bei sehr starken körperlichen Anstrengungen (großen sportlichen Leistungen, Armeegepäckmärschen, großen Anstrengungen von Truppen im Krieg und im Manöver), bei denen auch viel höhere Werte beobachtet werden. Diese Beobachtungen geben zwar keine Erklärung des Mechanismus der Albuminurie, aber doch einen

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1908. 12. Die lordotische Albuminurie. F. Deuticke 1909.

deutlichen Hinweis auf eine wichtige Bedingung. Diese Bedingung liegt in der Durchblutung der Niere. Die Menschen mit einer orthostatischen oder einer anderen nicht nephritischen Albuminurie haben deutliche Zeichen einer Schwäche und gesteigerten Erregbarkeit der Vasomotoren; psychische Erregungen wirken störend auf die Blutverteilung; bei Anämischen ist eine schlechte Blutversorgung auch der Niere vorhanden. Die Lordose erzeugt nach Jehle eine Anspannung der Nierenvene und damit eine Blutstauung in der Niere; körperliche Arbeit führt zu einer Ermüdung von Herz und Gefäßen. Diese Tatsachen im Zusammenhang mit der Albuminurie bei venöser Stauung und dem sicheren Ergebnis histologischer Untersuchungen, daß sowohl bei der akuten diffusen Nephritis, als bei der sekundären Schrumpfniere und den Nierenskierosen Gefäße und Blutstrom der Niere leiden, lassen keinen Zweifel, daß eine schlechtere Durchblutung der Niere eine wichtige Vorbedingung der Albuminurie ist. Anämie der Drüse und Eiweißreichtum des Sekretes sind auch sonst Erscheinungen mit ursächlichem Zusammenhang. So bewirkt die Reizung des N. sympathicus bei der Speicheldrüse eine Vasokonstriktion und einen zähen dickflüssigen, d. i. eiweißreichen Speichel. Ebenso reagieren die Schweißdrüsen, die im Kollaps bei blassester Haut den bekannten klebrigen Schweiß absondern. In diesen Fällen bewirkt der nervöse Reiz gleichzeitig Gefäßverengerung und Sekretion. Daß die Anämie selbst den Reiz zu einer qualitativ besonderen Sekretion gibt, ist nicht anzunehmen, da eine auf andere Weise hervorgerufene Hautanämie ohne Schweißdrüsentätigkeit einhergeht. Die Niere sezerniert dauernd. Sie hat normalerweise eine sehr gute Durchblutung, die sowohl für ihren eigenen Sauerstoffgebrauch, wie für die Heranschaffung des zu sezernierenden Materials notwendig ist. Werden bei mangelhafter Blutversorgung sehr starke Funktionsansprüche an die Niere gestellt, so sehen wir auch besonders hohe Grade von Albuminurie, so z. B. nach sehr starken sportlichen Leistungen, nach denen durch den starken Schweißverlust ein sehr konzentrierter Harn gebildet wird. Auch die Albuminurie des Diabetikers, die bei hoher Zuckerausscheidung besteht, bei niedriger verschwindet, zeigt die Bedeutung der Funktion, da die Schaffung einer hohen Zuckerkonzentration eine sehr erhebliche Mehrleistung für die Niere bedingt. Wir selbst sahen bei zwei Fällen von orthostatischer Albuminurie bei aufrechter Körperhaltung eine höhere Gesamtkonzentration an Stickstoff und Phosphorsäure, und in dem einen dieser Fälle eine sehr hohe Harnacidität. Diese Konzentrationszunahme kann zum Teil Folge einer durch die schlechtere Nierendurchblutung bedingten Oligurie sein, die bei einem dieser Kranken nachweisbar war. Daß das Zusammenwirken dieser beiden Umstände, schlechte Durchblutung und hohe Konzentrationsleistung, bei kranken Nieren zu einer sehr starken Albuminurie führt, zeigt eine Beobachtung von Volhard [2]), der bei einer Sublimatnephrose durch einen Konzentrationsversuch das spezifische Gewicht des Harns von 1003—1010 auf 1032, den Eiweißgehalt von $^{1}/_{2}$—$^{2}/_{3}$ ‰

[1]) E. Eskuchen, Über funktionelle Albuminurie. Inaug.-Diss. Göttingen 1912.

[2]) Volhard u. Fahr (s. S. 94).

auf 17‰ vorübergehend steigen sah. Wir müssen also der erhöhten Funktion der Niere einen starken Einfluß auf die Albuminurie zuschreiben. Daß es sich hierbei immer nur um die konzentrierenden Funktionen und nicht um die Wasserfunktion handelt, erklärt sich aus der mangelhaften Nierendurchblutung, bei der eine starke Wasserausscheidung nicht möglich ist. Die Eiweißausscheidung findet nach Ribbert[1]) in den Knäueln statt. Aber auch die Epithelien der Tubuli lassen Eiweiß hindurch; gerade bei den Nephrosen werden ganz besonders hohe Eiweißwerte beobachtet.

Wenn wir uns nun der Mechanik der Eiweißausscheidung zuwenden, so gehen wir am besten von der Frage aus, warum der normale Harn nur Spuren von Eiweiß enthält. Ordnen wir die wichtigsten Körperflüssigkeiten nach ihrem Eiweißgehalt, so ergibt sich die Reihe Blutserum — Lymphe — Kammerwasser — Galle — Harn. Der Vergleich mit den histologischen Verhältnissen der das Sekret liefernden Gewebe zeigt, daß die Flüssigkeit um so weniger Eiweiß enthält, je differenzierter die betreffenden Zellen sind. Während also eine Endothelschicht eine eiweißdurchlässige Membran darstellt, ist ein Epithel, auch wenn es die bescheidenen Ausmaße hat wie das des Glomerulus, imstande, das Eiweiß bis auf Spuren zurückzuhalten. Die Tatsache, daß unter pathologischen Verhältnissen diese Zellschichten für Eiweiß durchgängig werden, während sie das leicht diffundierende Kochsalz nicht einmal in der Konzentration des Blutserums sezernieren können, lehrt, daß man mit so primitiven Begriffen wie Filter, Porenweite u. ä., wie sie in diesem Zusammenhang gern gebraucht werden, nicht auskommt. Es muß sich hier um Zustandsänderungen ganz besonderer Art handeln, die bewirken, daß eine trennende Schicht fast die einer halbdurchlässigen Membran entgegengesetzten Eigenschaften annimmt. Da man als gegeben ansehen kann, daß das Serumeiweiß auch in der Niere bis in die Nierenzelle selbst eindringt, deren Protoplasma ja zu seinem ständigen Umbau neuen Eiweißes bedarf, und da, wie oben (s. S. 261) angedeutet, die Nierenzelle zu ihrer Granulabildung kolloidales Material gebraucht und in den Harn abgibt, so ist vielleicht die Annahme erlaubt, daß bei Erkrankungen der Zelle, insbesondere bei starker funktioneller Beanspruchung, das Serumeiweiß in großem Umfange zu Sekretionszwecken Verwendung findet. Für diese Annahme spricht der Umstand, daß das Eiweiß bei seinem Durchgang durch die Niere in einen schlechteren Lösungszustand übergeht[2]), als er im Blutserum gegeben ist. Die der Sekretion dienenden Zustandsänderungen der Zelle (s. S. 261) sind ein physikalisch-chemisch dieser Eiweißkoagulation entsprechender Prozeß. Jedoch handelt es sich bei diesem Deutungsversuch nur um Vermutungen; etwas Sicheres wissen wir über das Zustandekommen der Albuminurie nicht.

Die im Harn vorkommenden Eiweißkörper sind im wesentlichen Serumalbumin und Serumglobulin, deren Verhältnis zueinander, dem sogenannten Eiweißquotienten, keine besondere Bedeutung zusteht.

---

[1]) Virch. Arch. 98. 1884.
[2]) L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72. 215. 1911.

Ein Teil des Harneiweißes mag auch von den Nieren selbst stammen. Bei der orthostatischen Albuminurie ist das Eiweiß teilweise oder ganz bereits in der Kälte mit Essigsäure fällbar. Diesen „essigsäurefällbaren Eiweißkörper", dem differentialdiagnostisch ein großes Interesse gebührt, hat man früher wegen seiner Ähnlichkeit mit dem Nucleoalbumin der Galle als Nucleoalbumin des Harns aufgefaßt und seinen Ursprung in die Nierenzelle gelegt. K. A. H. Mörner[1]) hat bewiesen, daß es sich um Albumin handelt, welches mit kolloidalen Körpern von Säurenatur, mit Chondroitinschwefelsäure, Nucleïnsäure (und bei Ikterus auch mit Taurocholsäure) einen unlöslichen Komplex bildet. Dieser Fällungsvorgang geht auch im normalen Harn vor sich, der genügend Chondroitinschwefelsäure und Nucleïnsäure enthält. Die Nubecula des Harns ist der sichtbare Ausdruck dieses Fällungsvorganges. Da physiologischerweise die Menge der eiweißfällenden Säuren größer ist als die des Harneiweißes, so tritt bei geringer Zunahme des Albumens (bei der orthostatischen Albuminurie) eine Verstärkung der Fällung ein. Bei der orthostatischen Albuminurie und einigen febrilen Albuminurien hat Politzer[2]) eine vermehrte Ausscheidung von Chondroitinschwefelsäure gefunden. Den gefällten Komplex hat man auch als mucinähnliche Substanz bezeichnet. Aus der Essigsäurefällung in der Kälte kann man also eine besondere Art des Eiweißes und seiner Herkunft nicht mit Sicherheit ableiten. Für eine Erhöhung der Albuminurie durch Beimengung von Nierenzelleneiweiß könnte man aber vielleicht eine Beobachtung in Anspruch nehmen, in der bei einem Kranken mit hochgradigstem Hydrops und Hydrämie sub finem vitae der Harn mehr Eiweiß enthielt als das Blutserum (6,377 % gegen 4,900 %)[3]).

Ähnliche und auch größere Mengen von Eiweiß im Harn sind selten beobachtet worden. Gewöhnlich bewegt sich die Albuminurie in sehr viel geringeren Grenzen. Sie kann trotz starker entzündlicher Prozesse sehr klein sein bei reiner Glomerulitis; sie ist um so größer, je mehr die Erkrankung die Tubuli befällt. Starke Unterschiede der Größe der Albuminurie sind also diagnostisch wohl bedeutungsvoll; ebenso eine kontinuierlich erfolgende Abnahme von 15‰ auf etwa 3‰, wie man sie bei akuten Mischformen in den ersten Tagen bei ständig erfolgender Zunahme der Harnmenge sieht. Aber geringere Schwankungen, wie sie in unregelmäßiger Weise im postakuten Stadium und bei chronischer Nierenerkrankung so häufig erfolgen, bleiben für die Beurteilung belanglos. Erst später, nachdem bei Bettruhe der Harn fast oder ganz eiweißfrei geworden ist, verdient die Größe der Eiweißausscheidung eine genauere Beachtung, wenn der Kranke aufsteht und sich bewegt. In keinem Falle von akuter Nephritis oder Nephrose sollte versäumt werden, die Wirkung der Körperhaltung (postnephritische orthostatische Albuminurie), des Gehens und anderer Muskeltätigkeiten wiederholt zu beobachten.

---

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. 6. 332. 1895.
[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1912. 1538.
[3]) L. Lichtwitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72. 215. 1911.

Die Eiweißreaktionen.

Der weit überwiegende Teil des Eiweißes ist im Harn im Zustande der Lösung, als Sol, enthalten. Die Nachweismethoden haben die Absicht, das Eiweiß in den grob sichtbaren Zustand der Ausflockung oder Gerinnung überzuführen.

Die Kochprobe bewirkt eine irreversible Fällung. Koagulationsfähigkeit und -temperatur sind abhängig von der Acidität und der Salzkonzentration der Lösung. Die Hitzegerinnung wird nach den Untersuchungen von Wo. Pauli und seinen Schülern [1]) durch eine Entwässerung des Proteïnmoleküls vollzogen.

Neutralsalze bewirken bei mit Säure verbundenem Proteïn durch folgende Umsetzung [2])

$$R\begin{matrix} \diagup NH_2 < \begin{matrix} H \\ Cl \end{matrix} \\ \diagdown COOH \end{matrix} + NaNO_3 = R\begin{matrix} \diagup NH_2 < \begin{matrix} H \\ Cl \end{matrix} \\ \diagdown COONa \end{matrix} + HNO_3$$

eine Aciditätssteigerung und begünstigen dadurch die Fällung. Salzfreie oder sehr salzarme Lösungen sind besonders bei ungünstigen Aciditätsverhältnissen durch Hitze nicht koagulierbar; in sehr stark verdünnten Harnen kann also die Kochprobe trotz der Anwesenheit von Eiweiß negativ ausfallen. Alkaliproteïn, d. h. Eiweiß in alkalischer Lösung, ist durch Hitze sehr schwer koagulierbar, auch dann, wenn man vor dem Kochen neutralisiert und nach dem Kochen Essigsäure zusetzt. Es ist dann mitunter ein Kochen von langer Dauer notwendig, um den Niederschlag zu erzielen, wie überhaupt die Hitzekoagulation auch bei der erforderlichen Temperatur nicht augenblicklich, sondern mit einer meßbaren Geschwindigkeit erfolgt. Es ist sehr notwendig, die Schwergerinnbarkeit von Alkaliproteïn zu kennen und zu beobachten, um Fehler bei der Untersuchung zu vermeiden und um ein Urteil über die Angabe zu gewinnen, daß man durch Darreichung von Alkalicarbonat und ähnlichen Salzen manche Albuminurie beseitigen kann.

Eine wichtige Rolle beim Eiweißnachweis im Harn spielen die Alkaloidreagenzien. Die in der Praxis gebräuchlichsten sind: Ferrocyanwasserstoffsäure (Ferrocyankalium + Essigsäure), Pikrinsäure (mit Citronensäure in Esbachs Reagens), Sulfosalicylsäure, Quecksilberchlorid (mit Weinsäure und Glycerin in Spieglers Reagens). In dieselbe Gruppe gehören die physiologischen Eiweißfällungsmittel: Chondroitinschwefelsäure, Nucleïnsäure, Taurocholsäure. Es bildet bei diesen Reaktionen das Eiweiß als Base mit der Säure des Reagens ein Salz, das aber, da die gewöhnlichen Eiweißkörper sehr schwache Basen sind, durch die Einwirkung der Ionen des Wassers dissoziiert. Die Fällung tritt also nur bei einem Überschuß an Säure auf. Bei alkalischer Reaktion lösen sich die Niederschläge wieder auf. Eine vollständige Fällung ist, wie bei kolloidalen Reaktionen häufig, von einem Optimum der

---

[1]) H. Handovsky, Fortschr. in der Kolloidchemie der Eiweißkörper. Dresden 1911. Robertson, Die physikal. Chem. der Proteïne. Dresden 1912.

[2]) Wo. Pauli u. H. Handovsky, Biochem. Zeitschr. 18. 340. 1909; 24. 239. 1910. Wo. Pauli u. R. Wagner, Ebenda 27. 296. 1910.

Konzentrationen abhängig; die Niederschläge sind im Überschuß des Fällungsmittels löslich. Nahe verwandt den Alkaloidreagenzien sind die eiweißfällenden Farbstoffe; die Bedeutung dieser Beziehungen für Fragen der histologischen Technik hat M. Heidenhain[1]) bearbeitet.

Eiweißfällend wirken auch starke Mineralsäuren, von denen die Salpetersäure in der Praxis Anwendung findet. Die Fällung ist eine irreversible. Weder Überschuß des Fällungsmittels noch Erwärmen wirken lösend. Wohl aber ist die Albumosenfällung durch Salpetersäure in der Hitze rückgängig, um beim Erkalten wiederzukehren. Auf die bekannten Fehlerquellen der Salpetersäuremethode (Harnsäure, Harze, Harnstoff) sei hier nur kurz hingewiesen.

Eine geringe Rolle bei der Harnuntersuchung auf Eiweiß spielen die Neutralsalzfällungen, die reversibel sind, und die irreversiblen, aber im Überschuß des Fällungsmittels wieder löslichen Fällungen durch die Salze der Schwermetalle, die bei der klinischen Analyse des Blutes und der Exsudate u. ä. (Untersuchung auf Blutzucker, Reststickstoff) eine ausgedehnte Anwendung finden.

Die Fällungsreaktionen müssen notwendigerweise versagen, wenn das Eiweiß nicht im gelösten Zustand, sondern bereits ausgeflockt im Harn enthalten ist. So beobachtet man mitunter bei einer akuten Nephritis, wenn die Eiweißausscheidung sehr klein, die Harnmenge sehr groß geworden ist, einen von sehr kleinen Eiweißpartikelchen dicht getrübten Harn; bei einem Fall von orthostatischer Albuminurie sahen wir eine Harnportion, die aus einem gelatineartigen Klumpen bestand. Diese selteneren Erscheinungen treten aber an Bedeutung weit zurück hinter der häufigsten Form der Eiweißgerinnung in den Harnwegen, der Zylindrurie.

Die Harnzylinder.

Es herrscht völlige Einigkeit darüber, daß Zylinder und Zylindroide aus geronnenem Eiweiß bestehen. Dieses Eiweiß ist sicher kein Fibrin; über seine Quelle sind die Meinungen geteilt. Daß alle die Zylinder, die aus Nierenepithelien oder aus solchen entstammendem Detritus bestehen oder eine solche Hülle haben, ganz oder in diesen Teilen aus Nierenzelleneiweiß gebildet sind, bedarf keiner Erörterung. Das gleiche Material schreibt Senator[2]) auch den homogenen (hyalinen und Wachs-) Zylindern zu, weil der Harn auf Blutserum, dessen Eiweißkörper nach der Meinung anderer die Zylinder bilden, eher gerinnunghemmend als -fördernd wirken soll[3]), weil sich in Fällen von Chylurie und Fibrinurie, in denen der Harn leicht gerinnt, keine Zylinder finden, und weil Albuminurie und Zylindrurie in ihrer Stärke durchaus nicht parallel gehen und sehr häufig Zylindrurie ohne Albuminurie beobachtet wird[4]). Zu derselben Meinung sind andere Autoren gekommen, wenn auch manche mit der

---

[1]) Pflüg. Arch. 90. 115. 1902; Münch. med. Wochenschr. 1902. 437.
[2]) Die Erkrankungen der Niere. Wien 1902. S. 35.
[3]) I. Ch. Lehmann, Virch. Arch. 36. 127.
[4]) O. Höper, Die Entstehung der Harnzylinder. Inaug.-Diss. Göttingen 1912 (Literatur).

Einschränkung, daß die Epithelien durch eine Art von Sekretion das Material zu den Zylindern liefern. Da Serumeiweißkörper durch die Deckzellen der Niere hindurchtreten können, ohne daß irgend eine krankhafte Beschaffenheit der Zellen besteht (s. physiologische Albuminurie), so kommt diese Auffassung der weitverbreiteten Meinung sehr nahe, daß die Serumeiweißkörper selbst durch Gerinnung die Form von Zylindern annehmen. Diese Ansicht findet eine sehr wesentliche Stütze darin, daß in der Niere hyaline Zylinder umgeben von wohlerhaltenen Epithelien gefunden werden, und daß man Umwandlungsprodukte von Material aus Epithelien (abgestoßene Zellen, Detritus) in homogene Zylinder nicht kennt. Bei der Beobachtung des Verlaufs einer akuten Nephritis kann man fast gesetzmäßig finden, daß die Ausscheidung hyaliner Zylinder die Anwesenheit von Nierenzellen und ihren Produkten, d. i. Zelldetritus und granulierte Zylinder, überdauert.

Wie die Besprechung der Blutgerinnung gezeigt hat, ist das Problem der Gerinnung ein sehr verwickeltes. Es kommt dabei auf einen gerinnungsfähigen Stoff, auf gerinnungsfördernde Umstände, unter denen eine geeignete Oberfläche eine große Rolle spielt, und auf gerinnungshemmende Einflüsse an. Daß die Serumeiweißkörper gerinnungsfähige Stoffe sind, bedarf keiner weiteren Begründung. Daß der Harn Stoffe enthält, die die Gerinnung befördern, ergibt sich aus der Kenntnis der Wirkung der Nucleïnsäure und Chondroitinschwefelsäure (Nubekula). Die Unentbehrlichkeit der sauren Reaktion bei der Eiweißgerinnung haben wir oben kennen gelernt. Die Mitwirkung dieser beiden Faktoren bei der Zylinderbildung geht daraus hervor, daß sich Gerinnungsvorgänge, die tiefer als in den Nierenröhrchen erfolgen, sehr oft in den sogenannten Zylindroiden finden, deren Material dem der hyalinen Zylinder gleich zu sein scheint, und daß die saure Reaktion zur Bildung der Harnzylinder genau so notwendig ist wie zu anderen Eiweißgerinnungen. Unsere Untersuchungen (vgl. O. Höper[1])) haben zahlenmäßige Beziehungen zwischen der Menge der Harnzylinder und dem Lösungszustand des Eiweißes in manchen Fällen ergeben, besonders bei Konstanz der Acidität.

Daß die Fällung mit Vorliebe in den Kanälchen vor sich geht, kann seinen Grund darin haben, daß diese unter Umständen eine geeignete aktive Oberfläche bieten, und daß bei Schädigung des entsprechenden Glomerulus eine sehr langsame Entleerung des Tubulus stattfindet. Bei abklingender akuter Nephritis hört die Gerinnung im Tubulus in der Regel früher auf als die Gerinnung überhaupt; d. h. die Ausscheidung von Zylindroiden überdauert die Zylindrurie oft sehr lange Zeit. Man kann daraus schließen, daß die besondere, zu Gerinnungen geeignete Beschaffenheit der Röhrcheninnenfläche früher als die Ausscheidung des gerinnbaren Materials verschwindet.

Eiweiß- und Zylindermenge stehen in einem ganz inkonstanten Verhältnis. Ja, es gibt sehr erhebliche renale Albuminurien ohne Zylinderbildung, und es ist die Regel, daß bei akuter Nephritis die Zylinderausscheidung länger währt als die Albuminurie. Daraus darf aber nicht mit Senator der Schluß gezogen werden, daß das Eiweiß nicht das Material

[1]) l. c.

zur Zylinderbildung abgibt. Wenn, wie bei der Nubekula, die Fällung eine Reaktion zwischen zwei Kolloiden ist, so liegt, wie wir oben bei der Besprechung der Alkaloidreagenzien kurz erwähnten, die stärkste Fällung bei einem Optimum der Konzentrationen, während Überschüsse des einen Körpers in solchen Systemen fällungshindernd wirken. In Übereinstimmung mit dieser Regel findet Pollitzer[1]), daß bei Anwesenheit größerer Mengen von Eiweiß die Chondroitinschwefelsäureprobe negativ ausfällt. Es ist daher sehr wohl möglich, daß ein Zuviel an Eiweiß auch bei Fällungen aus anderer Ursache als Schutzkolloid wirkt, und daß auch andere Kolloide, die im Harn enthalten sind, die Fällung (Zylinderbildung) in unübersehbarer Weise beeinflussen. Kolloide, die nicht Eiweiß sind, werden in normalen Harnen regelmäßig, bei Nierenerkrankungen oft in erstaunlichen Mengen gefunden[2]).

Die Bildung der hyalinen Zylinder setzt also gerinnungsfähiges Material (Eiweiß), gerinnungfördernde Umstände (saure Reaktion, vielleicht eiweißfällende Substanzen und eine geeignete Oberfläche) voraus. Die Bedingungen für die Gerinnungshemmung sind weniger durchsichtig; Schutzkolloide (ein Zuviel an Eiweiß) spielt vielleicht in manchen Fällen eine Rolle.

Hyaline Harnzylinder sind ebensowenig ein Zeichen für eine Nierenerkrankung wie die Albuminurie. Beide Harnzeichen werden oft bei den gleichen physiologischen Anlässen gefunden. Sehr breite hyaline Zylinder können aus den Henleschen Schleifen stammen, sind aber verdächtig, Ausgüsse von höheren Röhrchen mit einem durch Epithelabflachung verbreiterten Lumen zu sein. Detritus-, Epithel-, Fettkörnchenzylinder sind für degenerative Prozesse pathognomonisch.

Die Kolloidurie.

Der normale Harn des Menschen enthält im Liter 0,2—0,6 g adialysable Stoffe, zu denen vor allem die bereits erwähnten Körper Nucleïnsäure, Chondroitinschwefelsäure, Eiweiß gehören, daneben an Menge und Bedeutung zurücktretend das sogenannte tierische Gummi, ein stickstoffhaltiges komplexes Kohlehydrat, gewisse Farbstoffe. Unter pathologischen Umständen können die Mengen und Arten der Kolloide weit größer werden durch das Auftreten von Eiweiß, Hämoglobin, Schleim, Bestandteilen der Galle, Glykogen u. a. m. Insbesondere wird auch bei Nephritiden und bei Eklampsie eine oft sehr erhebliche Steigerung der Menge der nicht eiweißartigen Kolloide beobachtet.

Was die Herkunft der Harnkolloide betrifft, so ist als eine Quelle das Blutserum anzunehmen, da die Niere zweifellos für kolloidale Stoffe durchgängig ist. Bei dem Akt der Sekretion wird aus den Zellen kolloidales Material abgegeben, das in der Zelle zur Bildung der Granula

---

[1]) l. c.

[2]) L. Lichtwitz, Phosphaturie, Oxalurie, Uraturie, Cystinurie in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankheiten. I. 1. 239. Wien 1914. (Literatur). L. Lichtwitz, Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin 1914.

(Sekretionsvakuole, Tonoblast, Sphärolith) diente. Für die funktionelle Bedeutung dieser Kolloide, auf die hingewiesen wurde, scheint die Beobachtung zu sprechen, daß im alkalisch sezernierten Harn ein neues ätherlösliches Kolloid zu finden ist [1]).

Die Kolloide werden im Harn nicht stets in vollkommen gelösten, sondern oft in ausgeflocktem Zustande ausgeschieden. Die Fällung kann eine reversible sein und bei Erwärmen und Aufkochen in einen besseren Lösungszustand übergehen, woraus man ersieht, daß sich die Harnkolloide in bezug auf die Temperaturbeeinflussung ihres Lösungszustandes wie Gelatine verhalten. Neben dieser reversiblen Fällung gibt es auch eine irreversible [2]).

Die Niederschlagsbildung [3]).

Die im Harn vorkommenden krystallinischen und amorphen Sedimente (Harnsäure, saures harnsaures Natrium, saures harnsaures Ammonium, Calcium- und Magnesiumphosphate und -carbonate, Magnesiumammoniumphosphat, Calciumoxalat u. a.) sind chemische Körper von so geringer wäßriger Löslichkeit, daß die im normalen Harn bestehenden Konzentrationen unter den Bedingungen der Reaktion und Salzkonzentration, die der Harn bietet, zur Bildung von Niederschlägen mehr als ausreichend sind. Der Grund, aus dem solche Niederschläge in der Regel nicht erfolgen, liegt nicht darin, daß die Summe der Ionen des Harns andere Löslichkeitsverhältnisse schafft. Ein „künstlicher Harn", dessen Bereitung durch Mischen entsprechender klarer Salzlösungen versucht wird, ist nicht möglich. Die Ursache für die abnormen Löslichkeiten des Harns liegt in den Harnkolloiden, die, wenn sie sich selbst im Zustande feiner Verteilung befinden, als sogenannte Schutzkolloide wirken. Besonders schön läßt sich das für die Uratniederschläge [2]) zeigen, die beim Aufkochen in Lösung gehen und dann in Lösung bleiben, wenn durch den Einfluß der Temperatur eine gleichzeitige Lösung der reversibel gefällten Harnkolloide zu erzielen war. In einem frisch entleerten, klaren, alkalischen Harn kann man durch kurzes Schütteln mit Äther einen Phosphatniederschlag erzeugen, weil der Äther das ätherlösliche Schutzkolloid aus der Lösung entfernt hat. In diesen Harnen tritt eine Verarmung an Kolloid von selbst dadurch ein, daß der kolloidale Stoff durch seine große Oberflächenaktivität sich an der Oberfläche anreichert und zu dem bekannten, in Interferenzfarben schillernden Häutchen gerinnt. Dieser Häutchenbildung folgt oft die Sedimentierung [1]).

Zahlreiche Analysen haben ergeben, daß die Sedimentbildung am wenigsten von den Konzentrationen der betreffenden Stoffe abhängt. Es kommen Sedimente bei sehr geringen Konzentrationen, beständige

[1]) L. Lichtwitz, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1912.

[2]) L. Lichtwitz u. O. Rosenbach, Zeitschr. f. physiol. Chem. 61. 117. 1909. L. Lichtwitz, ibidem 64. 144. 1910; 72. 215. 1911.

[3]) L. Lichtwitz, Phosphaturie, Oxalurie, Uraturie, Cystinurie in Kraus-Brugsch, Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. Literatur.

Lösungen bei sehr hohen vor. Unter den Begriffen Uraturie, Phosphaturie, Calcariurie, Oxalurie darf also nicht eine zu große Ausscheidung an solchen Stoffen verstanden werden, sondern nur eine veränderte Löslichkeit. Auf die Löslichkeit hat die Harnreaktion einen merkbaren Einfluß. In alkalischen Harnen kommt es nicht zu einer Sedimentierung von Harnsäure und saurem harnsaurem Natrium; in stärker sauren Harnen bleiben die Phosphatniederschläge aus. Die hemmenden Einflüsse der Reaktion sind gesetzmäßige; aber die fördernden Einflüsse auf das Sediment, das der Reaktion entspricht, sind nicht so eindeutige. So kann auch in einem sehr stark sauren Harn ein Harnsäuresediment ausbleiben. Den bestimmenden Einfluß hat in erster Linie ein Umstand, der nicht durch Konzentration und Reaktion gegeben ist. Man sieht dies an den gemischten Sedimenten Harnsäure + Calciumoxalat, Natriumbiurat + Calciumoxalat, Cystin + Calciumoxalat, deren gleichzeitiges Entstehen durch Konzentration und Reaktion nicht erklärbar ist, und an den nicht seltenen Fällen, in denen in einzelnen Harnproben die Art des Sediments mit der Harnreaktion wechselt. So ist es bekannt, daß ein Oxaluriker, dessen Oxalsäureresorption im Magendarm man durch eine Alkalidarreichung zu mindern sucht, mit dem alkalischen Harn eine Phosphaturie bekommt. Die gemeinsame grundlegende Bedingung der Sedimentbildung ist die Neigung zur Ausflockung, die in solchen Fällen die Harnkolloide haben. Die Harnreaktion bestimmt dann in zweiter Linie die Art des Sediments.

Die Sedimentbildung kann nicht, wie dies früher geschah, als eine selbständige Krankheit aufgefaßt werden. Ihre Bedeutung kann auch (von der Cystinurie abgesehen) nach dem Gesagten nicht darauf beruhen, daß sie abnorme Stoffwechselvorgänge anzeigt. Ebenso hat die Bildung von Sedimenten von Harnsäure und saurem harnsaurem Natrium, die man so wie Oxalatkrystalle häufig bei Gichtikern findet, gar nichts mit der gichtischen Diathese ursächlich zu tun. Sie sind die Folge von Fällungsvorgängen an den Harnkolloiden und deuten damit auf besondere Vorgänge in der Niere hin, die vielleicht mit den zur Harnsäureretention führenden in einem Zusammenhange stehen. Die gleichen Vorgänge finden sich vorzugsweise bei Neurotikern (vgl. Einfluß des Nervensystems auf die Nierenreaktion S. 264). Phosphaturie und Oxalurie sind oft ein objektives Merkmal der Neurasthenie.

Achtzehntes Kapitel.

Steinbildung[1] und Verkalkung.

Die Niederschlagsbildung in Harn- und Gallenwegen führt zur Steinbildung, wenn Sediment im Schleim entsteht (s. unten), bezw. mit Schleim als Klebemittel zu einem strukturlosen Gebilde zusammenbackt, oder wenn das Sediment zu einem Steinkern wird, um den sich

[1] L. Lichtwitz, Über die Bildung der Harne und Gallensteine. Berlin 1914.

ein Konkrement von kunstvollem Bau bildet. Wie Sedimente wirken ganz beliebige andere Stoffe (Schleim und Blutgerinnsel, Schleimhautfetzen, Bakterienhaufen, Fremdkörper u. a. m.). Das Gemeinsame aller dieser Kerne ist, daß sie der Flüssigkeit, die sie umgibt, eine fremde Oberfläche bieten.

Nach den Gesetzen der Oberflächenwirkung werden an Grenzflächen viele Stoffe angereichert. Eine große Gruppe von Stoffen, zu denen die Biokolloide gehören, zeichnen sich dadurch aus, daß sie bei dieser Anreicherung gerinnen und feste Häutchen bilden. Das Häutchen auf dem Harn bei Phosphaturie ist dafür ein Beispiel. Andere bekannte sind die Eiweißhaut um die Fettkügelchen der Milch, das Fibringerinnsel beim Schlagen des Blutes, wandständige Thromben und Fibrinbeschläge an serösen Häuten u. a. m.

Konzentrische Häutchenbildung um einen Steinkern führt zu einem sogenannten Eiweißstein (Kolloidstein), der sich von anderen Steinen durch das Fehlen des versteinernden Materials unterscheidet, aber in seinem Schichtenbau anderen Steinen völlig gleicht. Eiweißsteine sind im Harn und in den Harnwegen, einmal auch in der Gallenblase gefunden worden [1]). Die konzentrische Schichtung von Häutchen, die Bildung des Steingerüstes, ist die Folge der Adsorption von Kolloiden (Eiweiß). Die Existenz der Eiweißsteine ist ein Beweis, daß bei Anwesenheit eines Steinkerns die Bildung der weichen konzentrischen Schicht den primären Vorgang der Steinbildung darstellt.

Eiweißsteine sind selten, weil die gebildeten Häutchen (das Gerüst) eine sehr große Neigung haben, sich mit un- oder schwerlöslichen Stoffen zu verhärten.

Verkalkung. Eine Reihe von Untersuchungen hat dargetan [2]), daß zwischen normaler und pathologischer Verkalkung in der Art der Kalkeinlagerung kein Unterschied besteht. Die chemische Zusammensetzung der abgelagerten Kalksalze ist bei beiden in den allermeisten Fällen die gleiche. Die Ursache der Verkalkung hat man in physikalischen und chemischen Momenten gesucht. Aschoff [3]) kommt zu dem Schluß, daß „in erster Linie die Bildung einer zum Kalk erhöhte Affinität besitzenden organischen Substanz eine Kalkablagerung hervorruft". Pfaundler [4]) hat den Prozeß als eine „elektive Ionenadsorption" (Calciumion) gedeutet. Die Auffassung von Klotz [5]), daß der Verkalkung ein Auftreten von Kalkseifen vorangehe, ist durch die Untersuchungen von Baldauf [6]) und Wells [7]) widerlegt. Wells brachte durch Kochen sterilisierte Gewebsstückchen in die Bauchhöhle von Kaninchen und beobachtete reichliche Kalkaufnahme. Nucleïnreiche und nucleïnarme Organe verhielten sich in bezug auf die Verkalkung

[1]) L. Lichtwitz u. Fr. Bock, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 4.
[2]) W. H. Schultze, Verkalkung. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. XIV. 705. 1910.
[3]) Ebenda 8. 1. 1902.
[4]) Jahrb. f. Kinderheilk. 60. 123.
[5]) Journ. of exp. Med. 8. Nr. 2 u. 4. 1906; Amer. Journ. of Physiol. XII. 1905.
[6]) Journ. of med. Research. 15. 355. 1907.
[7]) Ebenda 14. 491. 1906; 17. 15.

ganz gleich, ein Beweis, daß nicht die durch Autolyse oder fermentative Vorgänge freiwerdende Phosphorsäure eine Kalkbindung und -fällung zur Folge hat. Die größte Kalkspeicherung geschah im Knorpel, und zwar am meisten in dem, der auch unter physiologischen Umständen verkalkt, viel weniger im Trachealknorpel. Wells kommt zu dem Schluß, daß die Kalkaufnahme nicht chemischen Gesetzen folgt, und daß auch kein „vitaler Prozeß" vorliegt, da die Organstückchen tot waren, sondern daß die Verkalkung von einer spezifischen physikalischen Adsorptionskraft des Knorpels abhängt. Stöltzner[1]) und andere sind der Meinung, daß das osteoide Gewebe sich von der Knochengrundsubstanz nicht nur durch den Mangel an Kalksalzen unterscheidet, sondern daß das osteoide Gewebe erst eine gewisse Umwandlung erfahren muß, um zum Kalkfänger zu werden. Diese in ihrem Wesen noch unklare Umwandlung des osteoiden Gewebes, die allgemein als ein die Verkalkung vorbereitendes Geschehen angesehen wird, erhält einige Beleuchtung durch die Betrachtung der pathologischen Verkalkung.

Wenn wir zunächst von der metastatischen Verkalkung (Virchow) absehen, so kann als ein Grundgesetz gelten, daß normale Gewebe nicht verkalken. Im Experiment ist es möglich, durch Einführung von Kalksalzen Verkalkungen zu erzielen (Tanaka[2])); aber die dazu notwendigen Kalkkonzentrationen ähneln mehr denen der metastatischen Verkalkung. Auf dem Sektionstisch und im Experiment beobachtet man, daß nekrotisierte Gewebe und Organe als Kalkfänger wirken. Verkäsungen, hyaline und amyloide Degenerationen, fibroide Glomeruli, nekrotisierte Nierenepithelien, Infarkte, verfettete Aorten (auch die Verfettung ist eine regressive Metamorphose), Schleimgerinnsel, Sklerose des Bindegewebes und der Muskeln führen sekundär zu Verkalkungen. Alle diese regressiven Veränderungen, so verschiedenartig sie auch im histologischen Bilde aussehen, stellen physikalisch-chemisch eine Einheit dar; sie sind durch eine Eiweißfällung entstanden, so daß der Solzustand des Protoplasmas, der für Lebensprozesse unerläßlich ist, einem Gerinnungszustand, einem lokalen Tod, Platz gemacht hat. In dieser Weise veränderte Gewebe wirken als Kalkfänger, wenn eine Kalklösung die Fähigkeit hat, in die Gewebe auf osmotischem Wege hineinzugehen. Fibringerinnsel (Thrombus) ist für Lösungen schwer durchdringbar. Bei Fibrinurie werden in der Regel nicht verkrustete Fibringerinnsel ausgeschieden, während andere Koagula im Harn, Schleim, Nubekula, das Häutchen auf dem Harn bei Phosphaturie, leicht verkalken. Das versteinernde Material muß nicht an sich da sein, sondern in einer Konzentration, welche die der gesättigten wäßrigen Löslichkeit übersteigt, d. h. in übersättigter Lösung. Für den Harn ist diese Vorbedingung stets erfüllt, ebenso für die Galle, da Cholesterin und Bilirubin wasserunlöslich sind, und auch in der normalen Galle genügend Kalk vorhanden ist, um Ablagerung von Bilirubinkalk u. a. zu ermöglichen[3]). Aber auch das Blutserum enthält mehr phosphorsauren und kohlen-

[1]) Pflüg. Arch. 122.
[2]) Hofmeister, Münch. med. Wochenschr. 1909. 1917.
[3]) L. Lichtwitz u. Fr. Bock, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 4.

sauren Kalk, als der gesättigten wäßrigen Lösung entspricht. Die Lösung wird durch den Kolloidschutz der Serumeiweißkörper aufrecht erhalten, und Hofmeister[1]) hat gezeigt, daß das Blutserum neben seinem eigenen Gehalt noch große Mengen zugesetzten phosphorsauren Kalks in gelöstem Zustande aufzunehmen vermag.

Mit dem Zusammentreffen einer kolloidgeschützten übersättigten Lösung und eines kolloidgefällten aber osmotisch zugänglichen Bezirks sind alle Bedingungen für eine Verkalkung so erfüllt, daß diese notwendig entstehen muß. Im Bereich der Kolloidfällung fehlt der Kolloidschutz. Geht auf osmotischem Wege die übersättigte Lösung in diesen Bezirk hinein, wobei durch die Hindernisse der halbdurchlässigen Grenzschicht den Schutzkolloiden des Serums der Eintritt verwehrt ist, so wandern die Ionen so lange, bis allenthalben die gleiche Konzentration besteht. Im Bereich des gefällten Kolloids findet sodann die Ausfällung statt. Hierdurch wird die Konzentration sehr stark herabgesetzt; es findet eine neue osmotische Wanderung, eine neue Fällung statt, und es kommt zu einer so hochgradigen Anreicherung von Kalksalzen, daß eine vollständige Verhärtung des erkrankten Gewebsteils die Folge ist [2]).

Die Veränderung, die das osteoide Gewebe erfahren muß, um zu verkalken, ist natürlich keine Nekrose, kann aber sehr wohl eine Zustandsänderung der Kolloide sein, die einen geringeren Kolloidschutz zur Folge hat. Da solche Zustandsänderungen beim Altern der Kolloide eintreten, so kommt Fr. Göppert[3]) zu der Vorstellung, daß es sich bei der der Rachitis eigentümlichen zögernden Verkalkung um ein Verharren des Gewebes in dem jugendlichen Zustand, um eine Verzögerung der normalen Knorpelinvolution handelt.

Eine solche Verkalkung tritt also bei normalem Kalkgehalt der Körpersäfte ein. Weder eine Behinderung der Ausscheidung noch eine Überschwemmung des Blutes mit Kalksalzen ist zu ihrer Entstehung notwendig. Eine Kalküberschwemmung besteht aber in den ziemlich seltenen Fällen von ausgedehnten Verkalkungen zahlreicher Organe, die Virchow als metastatische Verkalkung bezeichnet hat. Die Quelle des Kalks ist in manchen Fällen das Skelett, in dem durch schwere krankhafte Prozesse (multiple Myelome, Sarkommetastasen) ein Kalkabbau eintritt. Es verkalken mit Vorliebe Lunge, Magen und Nieren. In der Magenschleimhaut entspricht die metastatische Kalkablagerung der Verbreitung der Belegzellen. Diese drei Organe haben gemeinsam, daß sie saure Produkte abgeben: die Lunge Kohlensäure, der Magen Salzsäure, die Niere sauren Harn. Die Zellen werden nach der Abgabe dieser Stoffe vielleicht eine alkalische Reaktion vorübergehend behalten, die das Ausfallen des phosphorsauren Kalks begünstigt. „Ob nicht doch außerdem regressive Vorgänge oder Veränderungen bei der metastatischen Verkalkung eine wichtige Rolle spielen, ist noch immer fraglich" (W. H. Schultze[4])).

In bezug auf die Steinbildung wird die Anwendung des Grundprinzips

---

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1909. 1977.
[2]) L. Lichtwitz, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 15.
[3]) Persönliche Mitteilung.
[4]) l. c.

der Verkalkung keine Schwierigkeiten machen. Das Gerüst ist ein gefälltes Kolloid, der Harn und die Galle sind kolloidgeschützte übersättigte Lösungen der Steinbildner. Es lagert sich in dem Gerüst das versteinernde Material ab, das der Harnreaktion entspricht. Die Inkrustierung ist also ein der Häutchenbildung zeitlich und räumlich folgender Vorgang. Von ganz besonderer Bedeutung ist die aus dieser Theorie der Verkalkung und Verkrustung folgende Erkenntnis, daß ein Stein in einem klaren Harn wächst und nicht durch Anlagerung von Sediment. Daher findet man in Steinen von kunstvollem Bau, vom Steinkern abgesehen, auch nie die Krystallformen, die wir von den Harnsedimenten her kennen. Die in das Gerüst eingelagerten Krystalle wachsen in der Richtung des Diffusionsstromes, d. h. radiär. In diesen Steinen wird also die konzentrische Schichtung durch das gefällte Kolloid, die radiäre Strahlung durch das versteinernde Material bedingt.

Wie zur Sedimentbildung reichen auch zur Verhärtung der Steine normale und selbst niedrige Konzentrationen der Steinbildner in Harn und Galle aus. Der Steinbildung liegt also, vom Cystinstein abgesehen, ebensowenig wie der Sedimentbildung eine Stoffwechselanomalie zugrunde. Auch die Gerüstsubstanz ist nicht spezifisch, da Harn und Galle schon in der Norm geeignete Kolloide in hinreichender Menge enthalten.

Eine besondere Besprechung erfordert der radiäre Cholesterinstein, bei dem die konzentrische Schichtung fehlt und, in Übereinstimmung mit den obigen Ausführungen, gefälltes Kolloid (Gerüstsubstanz) nur in Spuren zwischen den Balken nachweisbar ist. Der Grund für dieses eigenartige Verhalten liegt darin, daß das Cholesterin selbst ein stark adsorbierbarer Stoff ist, also primär, wie bei anderen Steinen das Gerüst, angelagert wird, aber gleichzeitig eine sehr große Krystallisationstendenz hat, so daß es nach seiner Adsorption krystallinisch erstarrt. Die Struktur des Steines wird von der Dauerform des Cholesterins, der krystallinischen, beherrscht.

Von Bedeutung ist die Rolle, welche die Entzündung bei der Steinbildung spielt. Das häufige Vorkommen von Harnsteinen bei Kindern, im Anschluß an den Harnsäureinfarkt der Neugeborenen, der als Steinkern wirkt, spricht dafür, daß Harnsteine auch ohne Entzündung entstehen können. Daß Steinkerne sich auch ohne Entzündung bilden, ist selbstverständlich. Der radiäre Cholesterinstein soll nach Aschoff [1]) und Bacmeister [2]) eine nichtentzündliche Genese haben; das ist möglich, aber nicht sicher bewiesen und nicht sicher zu beweisen. Gerüstreiche Steine werden um so leichter und schneller entstehen und wachsen, je mehr Kolloid die Flüssigkeiten enthalten, also bei entzündlichen Zuständen. Ein hoher Gehalt von aus Harnstoffzersetzung entstandenen Ammoniaks in Harnsteinen spricht mit Sicherheit für entzündliche Genese. Aber steinbildende Katarrhe kommen auch ohne Harnstoffgärung vor und

---

[1]) Aschoff und Bacmeister, Die Cholelithiasis. Jena 1909. Aschoff, Münch. med. Wochenschr. 1913. S. 1750; Verhandl. d. V. Internat. Pathol. Kongr. Turin 1912. S. 327.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 5—7; Nr. 17; Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk. 11. 1. 1913.

führen zu Konkrementen, die kein Ammoniak enthalten. Es gibt also Steinbildung mit und ohne Entzündung. Steinträgertum und Steinkrankheit, bei der die Entzündung auch als Folgezustand in Betracht kommt, sind scharf zu trennende Begriffe.

Das Wachstum der Steine ist kein unbegrenztes. Sehr häufig findet man in Gallenblasen eine Herde gleich großer, gleichförmiger und offenbar gleich alter Steine mit glatter Oberfläche, die, wie die Anamnese ergibt, reaktionslos jahrelang getragen wurden. Das Steinwachstum hört auf, wenn die Oberfläche inaktiv geworden ist. Jede Oberfläche hat die Neigung zur Energieverminderung (Abnahme der Oberflächenenergie, Entropie der Oberfläche). Sobald durch eine solche Oberflächenveränderung die Adsorption aufhört, ist das Steinwachstum beendet.

Die Bildung des Steingerüstes beruht auf einer irreversiblen Fällung der Kolloide. Die Steinbildner sind sämtlich Stoffe von sehr geringer wäßriger Löslichkeit. Daraus ergibt sich, daß eine Steinlösung (nicht zu verwechseln mit einer Zerbröcklung) ausgeschlossen ist.

Neunzehntes Kapitel.

Exsudate, Transsudate, Cerebrospinalflüssigkeit, Sputum.

Exsudate, Transsudate.

Die Unterscheidung von Ergüssen entzündlicher und nichtentzündlicher Natur ist eine alte, aber immer noch nicht erfüllte Forderung der Klinik. Die ältesten Versuche gründen sich auf die Beobachtung der Eiweißmenge, die bei entzündlichen Affektionen größer ist als bei Transsudaten. Die Endglieder der Reihe sind leicht auseinander zu halten, aber es gibt fließende Übergänge, und eine sehr große Zahl von Ergüssen steht mit ihrem Eiweißgehalt in diesem Grenzbereich, so daß eine scharfe differentialdiagnostische Trennung nicht möglich ist. Nur ganz ausnahmsweise kommt ein Erguß in seinem Eiweißgehalt dem Blutplasma gleich, das 7—8% Eiweiß enthält. Die Eiweißkonzentrationen schwanken von Spuren bis zu 6%. Die häufigsten Zahlen sind 2—4%. Alle Werte über 3% werden den Exsudaten zugerechnet [1]). Die Bestimmung des Eiweißes nach dem spezifischen Gewicht ist eine sehr ungenaue. Wo eine Gewichtsanalyse nicht durchgeführt werden kann, wird die refraktometrische Bestimmung in sehr einfacher Weise brauchbare Werte liefern.

Der zweite Versuch, die Exsudate von den Transsudaten zu trennen, beruht auf dem Studium der Art der Eiweißkörper. Die Ergüsse enthalten Serumalbumin, Serumglobulin und Fibrinogen. Das Fibrinogen, das schon im Körper gerinnen kann, und dann als Fibrin erscheint, wird als ein Merkmal entzündlicher Ätiologie betrachtet, zumal wenn

[1]) Runeberg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 34. 1. 1884.

es in erheblichen Mengen vorhanden ist. Das Verhältnis des Albumins zu den Globulinen ist ganz schwankend und zur Unterscheidung ungeeignet. Von größerem Wert scheint sich ein durch Essigsäure fällbarer Eiweißkörper zu erweisen, der zuerst von Rivalta[1]) für die Trennung von Exsudat und Transsudat verwandt worden ist. Über die Natur dieses Körpers sind die Meinungen sehr geteilt; und das ist nicht wunderbar, da die Fällungsreaktionen, die zu seiner Erkennung anwendbar sind, in dem verwickelten und durchaus nicht einheitlichen Medium, in dem sie angestellt werden, nicht notwendigerweise einheitliche Resultate ergeben müssen. Er ist als ein Serosamucin, als Globulin, als Globulinmischung und besonders als ein Gemenge von Euglobulin und Fibrinoglobulin angesprochen worden. Nach der Meinung von Ujihara[2]) findet er sich nicht im Blut, sondern wird an der Stelle der Entzündung gebildet, ist also ein sicheres Zeichen für ein Exsudat. Andere sprechen ihm eine differentialdiagnostische Bedeutung ab. Dieser Zwiespalt der Meinungen wird sich bei allen Versuchen der Trennung wiederholen, weil auch bei entzündlichen Prozessen Vorgänge der Transsudation stattfinden können, und weil umgekehrt die Transsudation, bezw. die ihr häufig zugrunde liegende Stauung oder die nephritische Komponente zu Entzündungen disponiert.

Die Reaktion der Exsudate entspricht ungefähr der des Blutes[3]). Die molare Konzentration hat bei den Ergüssen verschiedener Herkunft keine charakteristischen Unterschiede. Sie bewegt sich etwa in der Höhe der Gefrierpunktserniedrigung des Blutserums (0,56°), kann sie aber nach beiden Seiten um ein Geringes überschreiten[4]). Sehr bemerkenswert ist, daß bei akuten Prozessen im Eiter sehr erhebliche osmotische Konzentrationen gefunden werden, die die Werte des Blutserums bis zu dem 2,5fachen übertreffen können. Die Ursache dieser Erscheinung liegt in den lebhaften fermentativen Prozessen, die im Eiter bei akuten Entzündungen vor sich gehen. In kalten Abszessen wurde die Gefrierpunktserniedrigung gleich der des Blutserums befunden. Da sich diese Gruppe von eiterigen Erkrankungen auch durch die Schmerzhaftigkeit unterscheiden, so glaubt Ritter[5]), daß die Hypertonie der Lösung reizend auf die sensiblen Nerven wirkt[6]).

An der Gesamtkonzentration sind Elektrolyte und Anelektrolyte beteiligt. Von ersteren nimmt das Kochsalz eine beherrschende Stellung ein. Seine Konzentration kann, so wie bei dem Ödem, den Serumwert übertreffen. Von den Salzen ist ein Teil an die Eiweißkörper gebunden. H. J. Hamburger[7]) hat nachgewiesen, daß durch Behandlung mit Kohlensäure in Exsudaten Alkali frei und diffusibel wird, das vorher indiffusibel, d. h. an Eiweiß gebunden war.

Traubenzucker und Reststickstoff sind in allen Ergüssen zu finden.

---

[1]) Riforma med. April 1895.
[2]) Biochem. Zeitschr. 61. 55. 1914.
[3]) Foa, Arch. di fisiol. 3. 369. 1906.
[4]) Rzentkowski, Pflüg. Arch. 104. 519. 1904.
[5]) Ritter, Arch. f. klin. Chir. 68. 1902.
[6]) Vgl. H. Braun, Arch. f. klin. Chir. 57. 1898.
[7]) Osmotischer Druck und Ionenlehre i. d. med. Wiss. II. 407.

Der Eiweißabbau geht in gewissen Exsudaten und anderen pathologischen Flüssigkeiten sehr weit, so daß gelegentlich freie Aminosäuren beobachtet werden können. Darüber hinaus kommt es sogar zu Desaminierungen, so daß sich Fleischmilchsäure bildet. Diese Abbauprodukte entstehen durch Fermente, die mindestens zu einem bedeutenden Teile durch die zelligen Elemente der Ergüsse geliefert werden. Und zwar sind es nach Ed. Müller [1]) die polymorphkernigen Leukozyten, aus denen die proteolytischen Fermente kommen. Bei reiner Lymphocytose des Exsudats fehlt der Eiweißabbau. Diese Differenz der proteolytischen Wirkungen hat Müller auch im Blut von myeloischer und lymphatischer Leukämie gefunden. Die Eiweißspaltung fehlt ebenfalls im tuberkulösen Eiter. Ob in diesem Fall die Enzyme der anwesenden polymorphkernigen Leukozyten zerstört sind, oder ob ein Antiferment entgegenwirkt, ist ungewiß. Auf dieses unterschiedliche Verhalten hat Müller eine biochemische Differentialdiagnose tuberkulösen und nichttuberkulösen Eiters gegründet. Ein Dipeptide spaltendes Ferment, das durch die Glycyltryptophanprobe von Neubauer und Fischer [2]) sehr leicht nachweisbar ist, wurde in allen Ergüssen gefunden, und zwar in Ergüssen verschiedener Herkunft in verschiedenen Mengen, am wenigsten in Stauungsergüssen, mehr in normaler Cerebrospinalflüssigkeit und in Exsudaten, am meisten in Ergüssen bei Karzinom [3]) und Tuberkulose. Es ist möglich, daß die Beobachtung der enzymatischen Eigenschaften der Ergüsse zur Aufklärung ihrer Ätiologie beitragen kann.

Harnsäure läßt sich mitunter in Ergüssen in kleiner Menge nachweisen. Urobilin wird häufig, in seltenen Fällen auch Hämatoidin, beobachtet. In eosinophilen Exsudaten finden sich Charcot-Leydensche Krystalle, deren Herkunft aus der Substanz der eosinophilen Granula, wie aus ihrem Vorkommen im Sputum von Asthma bronchiale ersichtlich, mit Bestimmtheit angenommen werden muß.

Die milchartigen Ergüsse. Man hat früher drei Arten derartiger Ergüsse unterschieden, nämlich solche, die ihren Fettgehalt durch eine Beimengung von Chylus haben (chylöse Ergüsse); solche, deren Fett aus verfetteten Zellen stammt (chyliforme oder adipöse Ergüsse); und solche, deren milchartige Trübung nicht durch Fett, sondern durch irgendeine opaleszierende Substanz bedingt wird (pseudochylöse Ergüsse). Die beiden ersten Bezeichnungen stammen von Quincke [4]), der auch als erster eine nicht auf Fett beruhende Opalescenz in Ergüssen beschrieben hat. Auf die Unterscheidung dieser drei Arten von milchigen Ergüssen ist viel Mühe verwandt worden. Eine sehr sorgfältige kritische Sichtung der Literatur durch Gandin [5]) hat ergeben, daß in bezug auf den Fettgehalt, den Gehalt an Zucker, Salzen, Eiweiß, in bezug auf das spezifische Gewicht und das mikroskopische Verhalten durchgreifende charakteristische Unterschiede nicht bestehen. Milch-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 86. 503. 1913.
[2]) Kongr. f. inn. Med. 1907.
[3]) Lenk u. Pollack, Wien. klin. Wochenschr. 1912. 1044; Biochem. Zeitschr. 41. 149. 1912.
[4]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 16. 121. 1875.
[5]) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 12. 218. 1913 (Literatur).

artige Trübung ist bereits durch einen sehr geringen Fettgehalt (0,01 bis 0,1%) zu bewirken, wenn sich nur das Fett in einem fein emulgierten Zustand befindet. Das trübende Agens in den pseudochylösen Ergüssen ist sehr verschiedenen chemischen Substanzen (Lecithin, Mucoid, Globulin, Globulinlecithin, Eiweißkörnchen, Nucleoalbumin) zugeschrieben worden. Die Fettnatur wurde dieser Substanz nicht zugesprochen, weil die Ausschüttelung durch Äther nicht gelang, weil die Reaktionen mit Osmiumsäure und Sudan negativ ausfielen, und weil das Fett in der Wärme nicht konfluierte. Gandin hat durch Versuche an einer „homogenisierten" Milch gezeigt, daß auch bei unzweifelhafter Fettnatur des opalescierenden Stoffes diese Reaktionen negativ ausfallen, wenn die Emulsion eine sehr feine ist. Gandin kommt zu dem Schluß, daß das milchige Aussehen von Ergüssen immer durch Fett bedingt wird, daß kein anderer Stoff bekannt ist, der Ergüssen ein milchiges Aussehen geben kann und daß es daher pseudochylöse Ergüsse nicht gibt.

Es wird allgemein angenommen, daß das Fett in den milchigen Ergüssen aus den Chylusgefäßen stammt, wenn auch die Verbindung der Chylusgefäße mit den serösen Höhlen anatomisch nur selten nachweisbar und in ihrem Zustandekommen noch ganz unklar ist. Unterbindung des Ductus thoracicus oder entsprechende pathologische Prozesse sind nicht imstande, einen chylösen Ascites zu erzeugen. Den Zusammenhang des Fettes der Ergüsse hat bereits Quincke durch Darreichung einer Nahrung mit großem Fettgehalt zu erweisen versucht. Straus[1]) hat daraus eine Methode gemacht, die in einer Reihe von Fällen ein positives Resultat, d. h. ein Steigen des Fettgehaltes des Ergusses bei fettreicher Nahrung ergeben hat. Besonders bemerkenswert ist der Fall von Minkowski[2]), der die leicht nachweisbare freie Erucasäure per os gab und im Ascites das entsprechende Neutralfett, Erucin, fand. Auch bei der tropischen Chylurie, für deren Zustandekommen man eine abnorme Verbindung der Harnwege mit Lymphbahnen für notwendig hält, kann nach fettreicher Nahrung eine Zunahme des Fettgehalts des Harns beobachtet werden. Aber in anderen Fällen fehlt diese Reaktion[3]). Und auch bei Lymphgefäßfisteln wurde der Fettgehalt nicht in gesetzmäßiger Weise abhängig von der Nahrung befunden. Daraus ergibt sich (Gandin), daß das Fehlen der Strausschen Reaktion kein Merkmal für chyliforme Ergüsse sein kann.

Quincke sieht in diesen die Quelle des Fettes in fettig entarteten Zellen (zerfallenden Karzinomknoten, verkäsenden tuberkulösen Drüsen). Es ist sicher, daß in solchen Ergüssen Fettkörnchenzellen zu finden sind. Aber auch bei ausgesprochener fettiger Degeneration kann die Milchartigkeit des Ergusses fehlen. Die Bedingungen zu einer Chylusbeimischung sind unter diesen Verhältnissen in derselben Weise wie bei anderen Ergüssen gegeben. Ähnlich wie Quincke hat Jousset[4]) die Opalescenz der chyliformen Ergüsse auf eine Verflüssigung von

---

[1]) Arch. de physiol. 18. 367. 1886.
[2]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 21. 373. 1886.
[3]) Brieger, Berl. klin. Wochenschr. 1880. Nr. 28.
[4]) Des humeurs opalescents de l'organisme. Paris 1901.

Leukozyten zurückgeführt, die durch die Wandungen der Lymphgefäße einwandern. Da Diapedesis und Transsudation vergesellschaftet sind, so ist auch die gleichzeitige Beimengung von Chylus verständlich. Gandin kommt daher zu dem Schluß, daß auch in den Ergüssen, in denen die Spuren einer fettigen Zelldegeneration nachzuweisen sind, die milchige Natur durch Chylus bedingt ist, und daß es andere milchige Ergüsse als chylöse nicht gibt.

Mitunter findet man in Exsudaten große Mengen von Cholesterinkrystallen. Auch in den Hautblasen eines Falles von Pemphigus malignus haben wir massenhaft Cholesterin beobachtet. Die nächste Annahme, daß das Cholesterin aus untergegangenen Zellen (Leukozyten) stammt, scheint für den Fall des Pemphigus bei der Armut der Flüssigkeit an Leukozyten nicht anwendbar zu sein.

Die Cerebrospinalflüssigkeit.

Die Cerebrospinalflüssigkeit ist ein sehr dünnes, schwach alkalisches Sekret mit etwa 1% Trockenrückstand und einem spezifischen Gewicht von 1005—1008. Der Kochsalzgehalt beträgt durchschnittlich 0,7%, der Traubenzuckergehalt 0,08%. Auffallend ist der hohe Kaligehalt (20—30% Kalisalze, nur 15% Natronsalze [1])). Die osmotische Konzentration ist von der des Blutserums nicht wesentlich verschieden. Die Cerebrospinalflüssigkeit enthält unter normalen Verhältnissen nur wenig, 0,02—0,03% Eiweiß, das mit Essigsäure in der Kälte nicht fällbar und mit gesättigter Ammonsulfatlösung nicht auszusalzen ist. Unter krankhaften Verhältnissen treten diese beiden Reaktionen auf. Bisgaard[2]) hat gefunden, daß der Eiweißstickstoff nur 10—20% des Gesamtstickstoffs beträgt, daß also ein sehr großer Teil des Stickstoffs sich in der Restfraktion befindet. Sieburg[3]) hat die Hydrocephalusflüssigkeit eines 13 Monate alten Kindes untersucht und keine hochstehenden Eiweißkörper gefunden. Die Biuretreaktion war negativ. Die Flüssigkeit enthielt aber Harnstoff und gab eine positive Millonsche Reaktion und eine Gelbfärbung beim Kochen mit stark alkalischem Bleiacetat. Die Anwesenheit der Oxyphenylgruppe und des Cystinkomplexes ist danach wahrscheinlich. Außerdem waren Zucker und Cholesterin nachweisbar. Daneben fand sich eine Schar von Fermenten (Diastase, Invertase, Lipase, Glucoside und Ester spaltende Enzyme). Die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auf Fermente hat neben diesen Fermenten auch Oxydasen, Katalasen, proteolytische Enzyme und antitryptische Eigenschaften ergeben [4]).

Nach den Angaben von Jakob[5]) ist bei eiteriger und epidemischer Meningitis die Cerebrospinalflüssigkeit frei von Traubenzucker, dagegen zuckerhaltig bei tuberkulöser Meningitis und bei der akuten Poliomyelitis.

---

[1]) Geoghegan, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1. 330.
[2]) Biochem. Zeitschr. 58. 1. 1913.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 86. 503. 1913.
[4]) Kafka, Neurol. Korrespondenzbl. 1912. Nr. 10.
[5]) Brit. med. Journ. 1912. 1096.

Bei der chronischen Urämie tritt eine sehr starke Steigerung des Gehaltes an Reststickstoff ein (190 mg in 100 ccm nach eigener Beobachtung); bei akuter eklamptischer Urämie haben wir wiederholt niedrige Werte (33 mg) gefunden.

Das Sputum.

Bei katarrhalischen Prozessen in den Luftwegen besteht der Auswurf zum größten Teil aus Mucin, das etwa 1—2% des feuchten Sputums ausmacht [1]). Das Mucin aus den Luftwegen steht chemisch den anderen Mucinarten (aus der Submaxillaris, Ovarialcysten, dem Nabelstrang) sehr nahe. Es ist ein Glykoproteid mit einem Gehalt von 39,6% an reduzierender Substanz (Fr. Müller [2])). Bei schweren Entzündungsprozessen erscheint neben dem Mucin koagulables Eiweiß, das durch das proteolytische Ferment der gleichzeitig anwesenden Leukozyten abgebaut wird und somit zu dem Auftreten von Albumosen führt. Da das proteolytische Ferment der Leukozyten, wie wir bei den Exsudaten gesehen haben, sehr weit abbaut, so werden freie Aminosäuren nachweisbar. Bei Stagnation des Sputums in den Lungen (Bronchiektasien u. ä.) kommt es zu Eiweißfäulnis und zum Auftreten von Stoffen, die dem Sputum einen üblen Geruch verleihen. Löbisch und Rokitawsky [3]) haben im Sputum bei Bronchiektasie Ptomaine aus der Gruppe der Diamine (wahrscheinlich Pentamethylendiamin) nachgewiesen. Bei weitgehendem Eiweißabbau in den Lungen (Lungengangrän) ist aus Sputum Indol, Skatol, Phenol, Kresol durch Destillation erhalten worden [4]).

Der Reststickstoff, der sich aus Glykosamin (aus dem Mucin) und aus Aminosäuren zusammensetzt, und der Albumosenstickstoff nimmt auf Kosten des Eiweißstickstoffs zu [5]). Bei Tuberkulose, auch bei leichten Spitzenaffektionen wurde ein größerer Eiweißgehalt des Sputums beobachtet als bei allen anderen chronischen Katarrhen. Zu einem hohen Eiweißgehalt kommt es bei der kruppösen Pneumonie und bei dem Lungenödem, bei dem der Auswurf den Charakter eines Transsudates annimmt.

Bei Ikterus werden Gallenfarbstoff und Gallensäuren in das Sputum abgegeben [6]). Derivate des Blutfarbstoffes (auch Hämatoidin) finden sich bei Blutungen in die Atmungsräume, Charcot-Leydensche Krystalle im eosinophilen Sputum. In sehr seltenen Fällen sind Krystalle von oxalsaurem Kalk im Sputum beobachtet worden, in einem Falle von Fürbringer [7]) bei einem Diabetiker, sicherlich bedingt durch eine Ansiedelung des Aspergillus niger in der Lunge, der Zucker zu Oxalsäure abbaut.

---

[1]) Wanner, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **75**. 347. 1903.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. **12**. 83. 1887; Berl. klin. Wochenschr. 1897. **93**.
[3]) Korrespondenzbl. f. inn. Med. 1890. Nr. 1.
[4]) Hirschler u. Terzay, Wien. med. Presse. **31**. 700. 747. 1890.
[5]) Eiselt, Zeitschr. f. klin. Med. **75**. 71. 1912.
[6]) Fr. Müller, Zeitschr. f. klin. Med. **12**. 83. 1887.
[7]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **16**. 499. 1875.

Jedes Sputum enthält Fettstoffe, die oft als Myelintropfen sichtbar sind. Sie stammen aus den Lipoidsubstanzen der Zelle und können unter pathologischen Verhältnissen (starke Zellabschilferung, Gewebszerfall, Reichtum an zerfallenden Eiterzellen) sehr vermehrt sein. Wie die Proteïne unterliegen auch die Fette dem Einfluß der Fermente und Bakterien. Es treten besonders unter den Bedingungen der Fäulnis niedere und höhere Fettsäuren auf. Neben den Neutralfetten und ihren Spalt- und Abbauprodukten enthält das Sputum Phosphatide und Cholesterin.

Proteolytische Fermente im Sputum sind schon seit langem bekannt. Eine besonders wichtige Rolle spielen die aus den Leukozyten stammenden Enzyme bei der Lösung der kruppösen Pneumonie (Fr. Müller). Ein Ferment, das die elastischen Fasern verdaut, wird bei der Lungengangrän frei.

Der Verlust an festen Stoffen, den der Körper durch das Sputum erleidet, ist in manchen Fällen ein nicht unerheblicher [1]). Falk stellte bei einem Bronchiektatiker einen täglichen Verlust von 167 Calorieen und 3,66 g Stickstoff mit dem Sputum fest. Auch eine erhebliche Ausscheidung von Salzen kann durch den Auswurf stattfinden.

Wir fanden bei einem Kranken mit Lungenabsceß durch die täglichen, 400—600 ccm betragenden Auswurfmengen im Durchschnitt einen Verlust von 1,445 g N einschließlich 87 mg Purin-N.

Zwanzigstes Kapitel.

Der Verdauungstraktus.

Physikalische Chemie der Salzsäurebildung im Magen.

Während über die fördernden und hemmenden Bedingungen der Salzsäuresekretion, insbesondere auch über die nervösen und hormonalen Einflüsse unser durch Pawlow begründetes Wissen von erfreulicher Ausdehnung und großer Wirkung auf unsere ärztlichen Maßnahmen ist, herrscht über das Wesen der Salzsäurebereitung noch tiefes Dunkel. Die Salzsäure des Magensaftes bildet sich aus den Chloriden der Körpersäfte. Entzieht man einem Hunde durch kochsalzfreie Nahrung und durch Anregung der Diurese Kochsalz, so bildet er einen neutralen, aber pepsinhaltigen Magensaft [2]). Rosemann [3]) hat Magenfistelhunden durch die Scheinfütterung, d. i. Fütterung bei Ösophagusfistel, große Mengen Chlorion entzogen und die Magensaftsekretion zu einer Zeit versiegen sehen, in der der Organismus noch im Besitz großer Kochsalzmengen war. Es ist also nicht der ganze Chloridbestand für die Salzsäurebildung verfügbar. Verdrängt man einen Teil des Kochsalzes durch Bromalkalien, so erscheint im Magensaft neben der Salz-

[1]) Falk, Ergebn. d. Physiol. 9. 406. 1910.
[2]) A. Kahn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 10. 522. 1886.
[3]) Pflüg. Arch. 142. 208. 1911.

säure Bromwasserstoffsäure [1]). Während in den Stunden der Magenverdauung die Chloride zur Bereitung der Salzsäure dienen, sinkt die Ausscheidung von Chlorion im Harn, wie folgende Abb. 11 zeigt. Diese Methode neben einer anderen, später zu erwähnenden, haben wir öfter in Fällen, in denen die Vermeidung des Magenschlauches angezeigt war, zur Prüfung der sekretorischen Magenfunktion angewandt.

Die Bildung des sauren Magensaftes aus dem neutralen Blutserum ist das Problem der Schaffung eines Sekretes mit differenter Reaktion, das uns auch bei anderen Drüsen (Niere, Pankreas, Darmdrüsen) entgegentritt. Die chemische Arbeit, die geleistet wird, erhellt aus folgenden Gleichungen:

$$NaCl + H_2O \rightarrow Na^+ + Cl' + H^+ + OH' + H_2O.$$

Die Ionisierung des Kochsalzes kann als vollständige angenommen werden; die des Wassers ist eine ganz geringe. Das Wasserstoffion

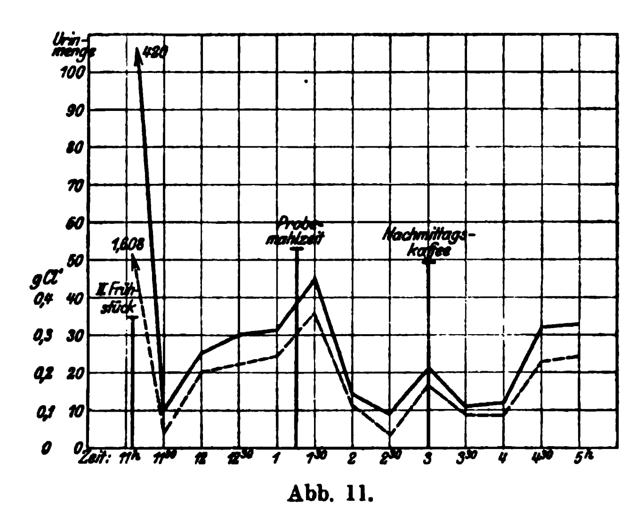


Abb. 11.

der Salzsäure kann aus dem Wasser, aus der Kohlensäure (H_2CO_3) und dem sauren Natriumphosphat (NaH_2PO_4) kommen. Es ist aber bekannt (s. Kapitel Acidose), daß im Blutserum selbst die Neutralität mit größter Zähigkeit festgehalten wird. Es findet also Dissoziation von Wasserstoffion nur in demselben Maße statt, als Wasserstoffionen aus dem Blut in die Magenwand hineingehen. Der frühere Erklärungsversuch, daß eine Massenwirkung der Kohlensäure die Salzsäure in der Blutbahn freimache, und daß die Magenzelle die Stoffe in zweckmäßiger Weise anziehe (Maly, Bunge [2])), hat der Kritik ebensowenig standgehalten wie der neuere physikalisch-chemische Versuch von Köppe [3]), der, fußend auf der Feststellung, daß die Magenwand vom Magenlumen aus

[1]) Trappe, Über Säurebildung im Magen. Inaug.-Diss. Halle a. S. 1892.
[2]) Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 151. 1898.
[3]) Physik. Chem. in der Med. Wien 1900. S. 110.

wohl für Natriumionen, nicht aber für Chlorionen durchgängig ist, einen Austausch von Natrium- und Wasserstoffionen als das Wesen der Salzsäurebildung ansah, die danach erst im Magenlumen zustande kommen soll. Diese Theorie, die auf manche Erscheinungen gut paßt, setzt als Vorbedingung (Absonderungsreiz) die Anwesenheit freier Chlorionen im Mageninnern voraus und erweist sich dadurch, wenn man an die psychische Magensaftsekretion denkt, als nicht ausreichend [1]).

Wenn also die Salzsäurebildung weder in der Blutbahn noch im Magenlumen geschieht, so bleibt als die an sich wahrscheinlichste Annahme, daß sie in den Belegzellen (Säurezellen) vor sich geht. Die morphologische Untersuchung dieser Zellen bei Ruhe und Tätigkeit [2]) hat im Gegensatz zu dem Befund an anderen Drüsenzellen ergeben, daß in allen Phasen des Prozesses eine besondere feinkörnige Beschaffenheit der Granula besteht, die nicht als solche in das Sekret übergehen. Das Sekret wird anscheinend durch zahlreiche, nach der Golgischen Methode gut darstellbare Sekretcapillaren abgeführt. Von besonderer Bedeutung ist, daß die aus dem Blutserum verschwindenden Wasserstoffionen in der Drüsenzelle nicht nachweisbar sind, da die Magenschleimhaut auf tangentialen Durchschnitten nicht sauer, sondern sogar alkalisch reagiert (Brücke [3])). Bensley und Harvey [4]) finden, daß freie Salzsäure nicht in den Drüsen, sondern erst auf der freien Oberfläche des Magens, auf dem Boden der Magengrübchen, nachweisbar sei.

López-Suárez [5]) sah bei der Behandlung frischer Magenmucosa mit Silbersalzen nach der Methode von Macallum die Belegzellen chloridarm oder -frei, während in den Hauptzellen reichlich Chlor nachweisbar ist und kommt daher zu dem Schluß, daß die Hauptzellen die Bildungsstätten der Salzsäure seien. Uns scheinen diese wichtigen Befunde dafür zu sprechen, daß die Salzsäure, an deren Bildung in den Belegzellen wohl nicht gezweifelt werden kann, in diesen Zellen in gebundener Form, undissoziiert, enthalten ist.

Ein Verschwinden der Dissoziation wäre nach dem bei der Verkalkung erörterten Prinzip die Ursache für eine weitgehende Konzentrierung in der Zelle, die ja bei der Salzsäurebildung stattfinden muß. Die Bindung der Salzsäure an Bestandteile des Protoplasmas kann eine chemische sein, wie sie uns bei der Eiweißverdauung im Magen noch näher beschäftigen wird. Es kommt aber auch eine physikalische Bindung, eine Adsorption an den Phasengrenzflächen, in Betracht, wie sie auch sonst in der Biologie angenommen wird, so z. B. für die Wirkung der Narkotica (O. Warburg [6])), die als oberflächenaktive Stoffe an Grenzflächen durch Adsorption angereichert werden. Das Sekret müßte nach diesen Vorstellungen, die sich eng an die bei der Nierensekretion

[1]) H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre in den med. Wiss. Wiesbaden 1904. 2. S. 443.
[2]) Noll, Ergebn. d. Physiol. 4. 110. 1905.
[3]) Zit. nach H. F. Hamburger, l. c.
[4]) Transact. of the Chicago pathol. Soc. 9. 14. 1913.
[5]) Biochem. Zeitschr. 46. 490. 1912.
[6]) Wirkung der Struktur auf chemische Vorgänge in Zellen. Jena 1913.

geschilderten anschließen, nach seiner Ausstoßung dissoziieren. Es ist dann zu erwarten, daß auch von dem bindenden Stoff etwas im Sekret zu finden ist.

Von besonderem Interesse dürfte nach dieser Hinsicht ein Studium des zu wenig beachteten organischen Hauptbestandteils des Magensaftes sein, der eine sehr komplizierte Substanz (Substanzgemenge) enthält, die beim Sieden gerinnt und bei starkem Abkühlen des Saftes sich abscheidet[1]). Diese Substanz enthält Lecithin und Chlor und liefert als Spaltungsprodukte Nucleoproteïde, Albumose, Nucleïnbasen und Pentose.

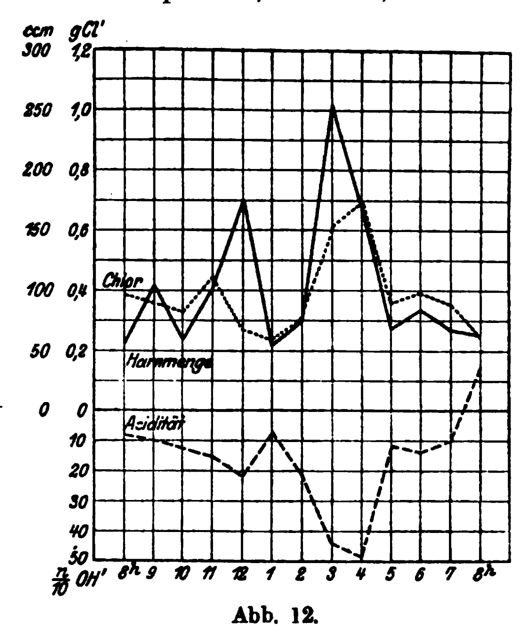


Abb. 12.

Im Magenschleim hat López-Suárez[2]) Chondroitinschwefelsäure und Nucleïnsäure, zum Teil in Verbindung mit einem Eiweißkörper, gefunden.

Die Bildung der Salzsäure im Magen bewirkt das Zurückbleiben einer äquivalenten Menge Alkali im Körper, das nach seiner Entstehung primär als NaOH gedacht werden kann, das sich aber augenblicklich mit der Kohlensäure zu Alkalicarbonaten umsetzt. Von den Mitteln, mit denen der Organismus die Neutralität des Blutes aufrecht erhalten kann, wird bei dem erheblichen Eingriff in die Neutralität, den die Bildung der Magensalzsäure darstellt, die Hilfe der Exkretionsorgane gebraucht. Alle Drüsen, die imstande sind, ein alkalisches Sekret zu bilden, treten in Funktion, so das Pankreas und die Darmdrüsen, aber in starker und der Beobachtung leicht zugänglicher Weise die Nieren, die bekanntlich auf der Höhe der Magenverdauung, aber auch schon der Hauptmahl-

---

[1]) Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. 5. Aufl. 1904. S. 299.
[2]) Biochem. Zeitschr. 56. 167. 1913.

zeit vorausgehend, einen weniger sauren, oft sogar einen alkalischen Harn bilden. Die Acidität des Harns ist das Spiegelbild der Acidität des Magens und somit von großer diagnostischer Bedeutung für die Erkenntnis von Magenfunktionen. Wenn man den Harn im Stundenversuch auf seine Acidität durch eine einfache Titration (im Notfall genügt auch Lakmuspapier) untersucht, so kann man ohne Anwendung des Magenschlauches die Säuresekretion im Magen unter dem Einfluß der Nahrung leicht überblicken und anschaulich darstellen [1]).

Die Abb. 12 stammt von einem Kranken mit Hyperchlorhydrie bei gemischter Kost. Bei konstanter Inacidität dagegen ist der Harn bei solcher Kost stets sauer. Mißt man gleichzeitig die Kochsalzausscheidung, so sieht man, daß die durch die Salzsäurebildung verursachten Schwankungen (vgl. Abb. 13) fehlen.

Wird salzsaurer Mageninhalt erbrochen, so tritt auch, wenn keine Superacidität bestanden hat, häufig eine alkalische Harnreaktion auf. Saurer Harn bei anhaltendem Erbrechen ist ein sicheres Zeichen der Inacidität.

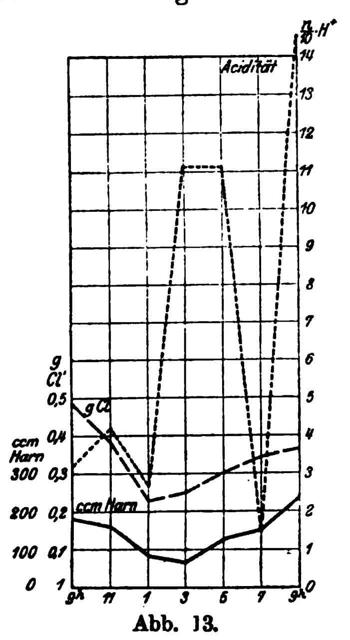


Abb. 13.

Salzsäure und Eiweiß. Die Acidität des Mageninhalts. Die Sekretionsreize.

Die Salzsäure des Magens dient der Eiweißverdauung in zweifacher Hinsicht. Sie bildet mit dem Eiweiß salzsaures Eiweiß (Acidalbuminat), das löslich und daher fermentativer Einwirkung leichter zugänglich ist, und sie ermöglicht und begünstigt die Wirkung des Pepsins, die bei einer Wasserstoffionenkonzentration von etwa $^1/_{60}$ normal, wie sie dem normalen Magensaft zukommt, ihr Optimum hat. Durch die Bindung an Eiweiß wird der Lösung Salzsäure entzogen, so daß die Ionenacidität (freie Salzsäure) abnimmt. Da die gebundene Salzsäure hydrolytisch abspaltbar ist, weil die Eiweißkörper schwache Basen sind, so ist sie der Titration mit Alkalilösungen noch zugänglich. Die Titrationsacidität wird in der medizinischen Nomenklatur als Gesamtacidität, die wahre Acidität als freie Salzsäure bezeichnet. Die Konzentration an Wasserstoffionen (freie Salzsäure) wird entweder mit Hilfe der sogenannten Konzentrationsketten oder durch die Beschleunigung der Rohrzuckerinversion

[1]) Nagai, Über das Verhältnis der Acidität des Magensaftes zum Chlorgehalt und zur Acidität des Harns. Inaug.-Diss. Göttingen. 1914. H. Levy, Über die klinische Bedeutung des Ionengleichgewichts im Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Göttingen. 1914.

gemessen — Verfahren, die in Anbetracht der zu geringen praktischen Bedeutung der Magenacidität viel zu umständlich sind —, oder in einfacher Weise mit Hilfe von Indikatoren geschätzt, d. h. mit Hilfe von Farbstoffen, die bei einer Wasserstoffionenkonzentration, wie sie im Magen nur der freien Salzsäure zukommt, einen Farbumschlag ergeben (s. auch Indicatoren in Kapitel Acidose). Eine Methode der annähernden zahlenmäßigen Schätzung mit Hilfe von Tropäolin 00 hat Müller[1]) angegeben. Auch Kongorot, Günzburgs Reagens, Methylviolett, Dimethylaminoazobenzol sind bekanntlich im Gebrauch. Die Resultate, die mit den verschiedenen Indicatoren erzielt werden, sind nicht übereinstimmend, da ihr Umschlagspunkt bei einer verschiedenen Konzentration von Wasserstoffionen liegt. Nach den Untersuchungen von Christiansen[2]) liefert Günzburgs Reagens Werte, die mit den elektrometrischen Untersuchungen gut übereinstimmen, während Kongorot eine höhere Zahl für freie Salzsäure ergibt, weil es nicht nur mit Salzsäure, sondern auch mit salzsauren Peptonen und mit organischen Säuren reagiert, und weil es bei Gegenwart von Eiweiß oder Peptonen, wahrscheinlich infolge einer Adsorption an diese hochmolekularen Körper, vollkommen versagt[3]). Die Empfindlichkeit der bei der Untersuchung des Magensaftes gebräuchlichen Indicatoren ist folgende:

Indicator	Wasserstoffionen exponent *)	Farbenumschlag
Methylviolett[4])	0,1—3,2	grünblau-violett
Tropäolin 00[4])	1,4—2,6	rot-gelb
Kongorot	3,76[6]) 4,23[5])	mißfarben-blau
Günzburgs Reagens[7])	4	rot-gelb
Dimethylamidoazobenzol[4])	3	rot-goldgelb
Lackmus[5])[6])	6,97— 8,0	rot ⇄ blau
Phenolphthaleïn[4])	8,3 —10,0	farblos-rosa

Die Titration mit zwei, nach ihrer Empfindlichkeit passend gewählten Indikatoren, wie sie bei der Untersuchung des Magensaftes seit langem in Gebrauch, ist eine geeignete und auch dem Wesen der wahren Acidität genügend Rechnung tragende Methode. Bei der Bewertung der Zahlen ist vor allem zu berücksichtigen, daß der Magen auch unten eine Öffnung hat, und daß durch Zurückfließen von alkalischem Duodenalinhalt[8]) eine Neutralisierung eintritt. Davon wird später noch ganz ausführlich die Rede sein. Sodann ist zu bedenken, daß psychische Einflüsse die Magensaftbildung nach beiden Richtungen hin verändern können und daß die Gesamtleistung der Magendrüsen von psychischen und chemischen Einflüssen zugleich abhängt. Im Magensaft fand man

[1]) Med. Klin. 1909. 1438.
[2]) Biochem. Zeitschr. 46. 24, 50. 1912.
*) Nach Sörensen, l. c. Exponent 4 statt 10^{-4}.
[3]) Mattison, Arch. f. Verdauungskrankh. 19. 79. 1913.
[4]) Sörensen, Biochem. Zeitschr. 21. 131. 1909; Ergebn. d. Physiol. 12. 393. 1912. Friedenthal u. Salm, Zeitschr. f. Elektrochem. 13. 125. 1907.
[5]) Fels, Zeitschr. f. Elektrochem. 10. 208. 1904.
[6]) Salessky, Zeitschr. f. Elektrochem. 10. 204. 1904.
[7]) Krummacher, Zeitschr. f. Biol. 63. 275. 1904.
[8]) Boldyreff, Ergebn. d. Physiol. 11. 121. 1911.

Stoffe, die imstande sind, bei subkutaner und intravenöser Einverleibung die Magensekretion in Gang zu bringen [1]). Dieser Stoff, von der Natur eines „Hormons“, wird Magensecretin [2]) genannt. Die Bildung des Magensaftes würde also demnach durch psychische Einflüsse eingeleitet (Appetitsaft, Zündsaft nach Pawlow) und durch das im Magensaft enthaltene Secretin aufrecht erhalten werden. Das Magensecretin findet sich ausschließlich in Extrakten aus dem Pylorusteil [3]). Vom isolierten Pylorusteil wirken am lebenden Tier verschiedene Stoffe Saft machend, unter ihnen auch Liebigs Fleischextrakt [4]). Es findet also auf dem Blutwege eine Erregung der Fundusdrüsen durch die innere Secretinsekretion der Pylorusschleimhaut statt, ein Vorgang, der gewiß für manche Sekretionsstörungen des Magens, so vielleicht auch für die Inacidität bei noch nicht stenosierendem Karzinom der Pylorusgegend, von Bedeutung ist. In folgerichtiger Anwendung der Ergebnisse der Physiologie hat Curschmann [5]) das reizlose Teefrühstück und die Probemahlzeit durch das „Appetitfrühstück“ ersetzt, das Säuresekretion in Fällen hervorruft, bei denen die schematischen Methoden versagen. Wegen der, die Säurebildung anregenden Wirkung der Fleischextraktivstoffe gibt bereits das einfache Fleischbrühe-Schwarzbrot-Frühstück bessere Resultate als Tee-Weissbrot. Grade für die Diagnose der organisch bedingten Inacidität (bei Karzinom, chronischer Gastritis und perniziöser Anämie) ist die systematische Anwendung verschiedener Proben (etwa nach der Anordnung von Glucinski) wertvoll. In diesem Zusammenhange sei noch einmal darauf hingewiesen, daß durch die Messung der Harnacidität im Stundenversuch diese Untersuchung sehr vereinfacht und der Einfluß einer die Sekretion störenden Sondenangst beseitigt werden kann.

Das Resultat einer einfachen Sondenuntersuchung, das früher stark überschätzt wurde, ist mit großer Vorsicht aufzunehmen. Hat man aber schließlich einen Einblick in die Säureverhältnisse des Magensaftes gewonnen, so erhebt sich die Frage, was das Fehlen der freien Salzsäure, was eine Verminderung der Gesamtacidität nicht nur für die Diagnose, sondern auch für die Funktion bedeutet.

Die Ansichten über den Wert der freien Salzsäure für die Eiweißverdauung, die lange geteilt waren, scheinen jetzt dahin einig zu werden, daß zur optimalen Eiweißverdauung freie Salzsäure notwendig ist. Das dürfte aus zwei Ursachen richtig sein. Einmal liegt das Optimum der Pepsinwirkung, das sich leicht einwandfrei bestimmen läßt, bei einer Acidität von $^1/_{60}$ n. Dann aber ist das Acidalbuminat als Salz einer schwachen Base zur hydrolytischen Spaltung, also zur Zurückbildung von Eiweiß und Salzsäure, geneigt; und dieser rückläufige Vorgang wird nach bekannten physikalisch-chemischen Gesetzen durch eine hohe Konzentration eines Spaltproduktes (also der Salzsäure)

---

[1]) Edkins, Journ. of Physiol. 34. 133. 1906.
[2]) Bayliss u. Starling, Ergebn. d. Physiol. 5. 676. 1906.
[3]) Maydell, Pflüg. Arch. 150. 390. 1913.
[4]) Sawitsch u. Zeliony, Pflüg. Arch. 150. 128. 1913.
[5]) 27. Kongr. f. inn. Med. 1910. 323.
[6]) J. Schütz, Wien. med. Wochenschr. 1906. Nr. 41, 42; Biochem. Zeitschr. 22. 33. 1909; Arch. f. Verdauungskrankh. 17. 11. 1911.

gehemmt. Beim Fehlen von freier Salzsäure wird die Dissoziation erfolgen; die so entstehende freie Salzsäure kann dann leicht von Eiweißspaltprodukten (Peptonen), die keiner weiteren Magenverdauung unterliegen, gebunden und durch Entleerung in das Duodenum der Wirkung im Magen entzogen werden.

Eine Störung der Eiweißverdauung im Magen kann wohl eine leichte Verzögerung des Stickstoffabbaues herbeiführen, da die Vorbehandlung der Eiweißkörper mit Pepsinsalzsäure den Angriff des Trypsins erleichtert [1]). Mangel an Salzsäure wird aber, wenn die Darmfunktionen nicht gleichzeitig geschädigt sind, eine Beeinträchtigung der Eiweißausnutzung nicht zur Folge haben. Ausschließlich im Magen bei etwa normalem Gehalt von Salzsäure und Pepsin findet die Verdauung von rohem Bindegewebe statt. Hierauf hat Sahli [2]) seine Desmoidprobe (Verdauung von Katgut, mit dem ein Jodkali oder Methylenblau enthaltender Gummibeutel zugebunden ist, Beobachtung der Jod- oder Methylenblauausscheidung im Harn) begründet, und Ad. Schmidt [3]) seine Bindegewebsprobe. Für die Verdauung von rohem Bindegewebe ist wahrscheinlich freie, mit Günzburgs Reagens nachweisbare, Salzsäure nötig, Reaktion auf Kongorot ungenügend [4]).

Das Pepsin.

Die Sekretion des Pepsins hat wegen der Schwierigkeit der quantitativen Bestimmung für klinische Zwecke bei weitem nicht die Beachtung gefunden wie die Säurebildung. Nach der Auffindung brauchbarer Methoden ist eine größere Reihe von Untersuchungen ausgeführt worden, mit dem Ergebnis, daß oft Säure- und Pepsinreaktion einander parallel gehen, daß aber Ausnahmen zu häufig sind, um von einer Regel sprechen zu können. Hohe Pepsinwerte werden bei Superacidität, Reizzuständen des Magens und Ulcus ventriculi gefunden. Für die so sehr erstrebte Frühdiagnose des Magenkarzinoms hat sich die Pepsinbestimmung nicht als fördernd erwiesen. Das Pepsin kann, aber muß nicht bei dem Magenkrebs fehlen. Pepsinmangel herrscht vor allem bei schwerer Atrophie der Magenschleimhaut (z. B. bei perniziöser Anämie). Der Zustand des Fehlens von Pepsin und Salzsäure wird als gastrische Achylie bezeichnet.

Man hoffte sodann durch die Beobachtung des Pepsingehalts im Harn zu einer frühen Erkenntnis des Magenkarzinoms zu kommen. Das von Brücke [5]) im Harn entdeckte Pepsin entstammt dem Magen, denn es verschwindet nach der Exstirpation desselben [6]). Es nimmt seinen Weg in den Harn nicht durch den Verdauungskanal, sondern

---

[1]) Oppenheim u. Aron, Hofmeisters Beitr. 4. 279. 1903. E. Fischer u. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 40. 215. 1903.

[2]) Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethoden. 5. Aufl. 1909. S. 474.

[3]) Die Funktionsprüfung des Darmes mittelst der Probekost. 2. Aufl. 1908. S. 41.

[4]) Gregersen, Arch. f. Verdauungskrankh. 19. 43. 1913.

[5]) K. Akad. d. Wiss. Wien 43. 618. 1861.

[6]) Matthes, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 49. 107. 1903; 51. 442. 1904.

es wird als Propepsin unmittelbar vom Magen in das Blut secerniert [1]. Es konnte also erwartet werden, daß die Untersuchung des Harns auf Pepsin andere Werte liefert als die Untersuchung des Mageninhalts. Aber alle Bemühungen, hierdurch die Diagnose zu verfeinern, haben keinen Erfolg gehabt [2].

Das Salzsäuredefizit.

Nicht selten bestehen im kranken Magen sehr eigentümliche Säureverhältnisse, so daß bei einer oft recht hohen Gesamtacidität freie Salzsäure nicht nur fehlt, sondern daß noch eine Quantität Salzsäure zugesetzt werden muß, um einen positiven Ausfall der Reaktion auf freie Salzsäure zu erhalten. Diese Erscheinung heißt das Salzsäuredefizit. Ein solcher Mageninhalt enthält also Stoffe oder Gruppen, die basischer Natur sind und mit Salzsäure ein Salz von dem Typus des salzsauren Eiweißes bilden. Da bei der Eiweißverdauung solche Gruppen — Aminogruppen — frei werden, so muß man aus der Existenz des Salzsäuredefizits schließen, daß in diesen Verdauungsgemischen die Eiweißspaltung weitergegangen ist, als sie in einem normalen Mageninhalt zu gehen pflegt. Wenn diese Deutung auch nicht auf alle Fälle von Salzsäuredefizit zutrifft [3], dessen Natur nicht einheitlich und für die mit der obigen Deutung unstimmigen Fälle noch nicht geklärt ist, so hat doch die in dieser Richtung eingesetzte Forschung recht beachtenswerte Ergebnisse erzielt. Emerson [4] hat gefunden, daß bei Magenkarzinomen mehr wie 73% des Stickstoffs über die Stufe der Albumosen hinaus abgebaut wird.

Es treten also hier peptolytische und peptidspaltende Fermente auf, die nach Fr. Müller aus dem Krebsgewebe stammen. Pepton- und Polypeptidspaltungen sind in Magensäften mit verschiedenen Methoden festgestellt worden [5]. Neubauer u. H. Fischer [6] haben zu diagnostischen Zwecken eine auf diesem Prinzip beruhende handliche Methode zu schaffen versucht, indem sie die Spaltung des Glycyltryptophans an dem durch seine charakteristische Farbenreaktion leicht kenntlichen Auftreten freien Tryptophans verfolgten. Zahlreiche Prüfungen [7] haben ergeben, daß die Fehler der Methodik, die besonders in der Anwesenheit von Duodenalinhalt (Trypsin) oder von Blut im Magen bestehen, den praktischen Gebrauch stark einschränken, da Blut sowohl wie Trypsin Dipeptide leicht spalten. Die peptolytische Kraft der Krebsgeschwülste darf aber als sicher gelten.

---

[1] Frouin u. Delezenne, C. R. Soc. Biol. 56. 204. 1904.

[2] E. Hirschfeld, Über den Wert des Magen- und Harnpepsinnachweise der Ölsäurebestimmung und der Glycyltrypthophanprobe für die Diagnose des Magenkarzinoms. Inaug.-Diss. Göttingen 1913 (Literatur).

[3] Pel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112. 369. 1913.

[4] Deutsch. Arch. f. klin. Med. 72. 415. 1902.

[5] Schryver u. Singer, Quart. Journ. of med. 6. 71. 1912. Roubitschek u. Weiser, Arch. f. Verdauungskrankh. 19. 146. 1913. Friedmann u. Hamburger, Arch. of intern. med. 12. 346. 1913.

[6] Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97. 499. 1899.

[7] Siehe E. Hirschfeld (Literatur).

Das Karzinom. Frühdiagnose des Magenkarzinoms.

Da das Magenkarzinom in bezug auf Häufigkeit und Schwierigkeit der Diagnose für den inneren Kliniker an erster Stelle steht, so mag die breitere Grundlage dieser fermentativen Besonderheit, die wir hier kennen gelernt haben, den Ausgangspunkt für eine kurze Darstellung der Biochemie des Karzinoms sein.

E. Salkowski [1]) hat gefunden, daß bei Bluttemperatur steril aufbewahrte Organe sich selbsttätig abbauen. Dieser, durch intercelluläre Fermente bewirkte Prozeß, der Autolyse genannt wird, ist organspezitisch. Lunge kann nur Lungeneiweiß, nicht aber das Eiweiß anderer Organe abbauen (M. Jacoby [2])).

Albumosen aus Lungeneiweiß werden aber auch durch Leberferment weiterzerlegt. Diese Einwirkung nennt Jacoby Heterolyse. Petry [3]) hat sodann festgestellt, daß Krebsgeschwülste einen stärkeren Gehalt an autolytischem Ferment haben als normale Organe, worauf auch der Spontanzerfall (Erweichung) maligner Tumoren zurückgeführt wird, und Blumenthal und Wolff [4]), sowie Neuberg [5]) fanden, daß das Krebsgewebe auch heterolytische Zersetzung in erhöhtem Maße bewirkt. Neubauer und Fischer [6]) haben eine dipeptidspaltende Wirkung von Karzinomen und Sarkomen mit der Glycyltryptophanprobe nachgewiesen.

Fr. Müller [7]) hat zuerst den zahlenmäßigen Beweis erbracht, daß Krebskranke trotz ausreichender Ernährung an Gewicht abnehmen. Der Zusammenhang zwischen der Krebskachexie und der heterolytischen Wirkung der bösartigen Geschwülste ist naheliegend, aber nicht gesichert. Der Umstand, daß nicht in allen Fällen eine Krebskachexie eintritt, ließe sich wohl auf den durchaus nicht konstanten und gleichmäßigen Gehalt der Tumoren an heterolytischen Fermenten beziehen. Ein Kachexie machendes Gift aus den Tumoren zu gewinnen, ist noch nicht gelungen. Trotzdem ist die Ansicht, daß nicht der Krebs an sich, sondern die ihn begleitenden Umstände (Ulzeration, Infektion, Blutung) Kachexie mache [8]), nicht begründet. Die experimentelle Forschung scheint berufen, hier Klarheit zu schaffen. So hat Rzetkowski [9]) gefunden, daß das experimentelle Mäusekarzinom bei der Maus zu einer Verminderung des gesamten Eiweißbestandes führt.

Man kennt sehr wohl Einflüsse der Krebsgeschwulst auf die anderen Gewebe, besonders auf die benachbarten. So sah Gierke [10]) Fett- und Bindegewebszellen in der Nähe eines Melanosarkoms die Eigenschaften der Pigmentbildung, die Bindegewebszellen in der Nähe einer Hyper-

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. 17. (Suppl. 77) 1890.
[2]) Hofmeisters Beitr. 3. 446.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 27. 398. 1899. Hofmeisters Beitr. 2. 94. 1902.
[4]) Med. Klin. 1905. Nr. 5; Ergebn. d. Physiol. 10. 363. 1910 (Literatur).
[5]) Berl. klin. Wochenschr. 1905. Nr. 5; Zeitschr. f. Krebsforsch. 2. 171.
[6]) l. c.
[7]) Zeitschr. f. klin. Med. 16. 496.
[8]) Zeitschr. f. Krebsforsch. 4. 565. 1906.
[9]) Zit. nach Kongr.-Zentralbl. 9. 609. 1914. (Original polnisch.)
[10]) Festschrift für Arnold.

nephrommetastase die diesem Tumor eigentümliche Glykogenfüllung annehmen. Auch die proteolytischen Fermente nehmen in dem Organgewebe um einen Karzinomknoten zu [1]. Wells [2] hat gefunden, daß das Lebergewebe zwischen Krebsknoten die Purine weniger gut oxydiert als normale Leber. Solchen Einflüssen des Karzinoms auf die Organzellen, besonders auf die seines Ausgangsorgans, ist vielleicht auch die Inacidität des Magens bei den Magenkarzinomen zuzuschreiben. Das Fehlen freier Salzsäure ist durch das Auftreten tiefer Eiweißspaltprodukte, die sogar zu einem Salzsäuredefizit führen, erklärt. Für die Herabminderung der Gesamtacidität hat Reißner [3] das von der Geschwürsoberfläche abgesonderte Sekret und seinen Gehalt an Alkalien verantwortlich gemacht. Die Unrichtigkeit dieser Ansicht stellte Grund [4] mit Sicherheit klar, indem er zeigte, daß im karzinomatösen Magen während einer Sekretionszeit von $^3/_4$ Stunden sich das Chlorion nicht vermehrt, daß also ein vollständiges Versagen der Salzsäurebildung vorliegt.

Etwas näher scheint eine wichtige Komponente der Krebskachexie, die sekundäre Anämie, dem Verständnis zu liegen. Faust und Tallquist [5] haben in den Proglottiden des Botriocephalus latus, der Veranlassung zu Anaemie gravis gibt, eine hämolytisch wirkende Substanz gefunden und als Ölsäurecholesterinester erkannt. Auch in der Schleimhaut und im Karzinom des Verdauungstraktus entdeckten Faust und Tallquist diesen Stoff, der überhaupt ein wichtiger Bestandteil aller Organe ist. Grafe und Römer [6] haben sodann im menschlichen Magensaft hämolytische Stoffe gesucht und bisweilen, häufiger bei Magenkrebs, gefunden. Da die Ölsäure als ungesättigte Säure die Eigenschaft hat, Jod und Brom zu binden, so ist die Jodbindungszahl ein Maß für die Menge der Substanz. Wenn auch die Bedeutung der ungesättigten Fettsäuren des Mageninhalts für die Krebsanämie und -kachexie keineswegs sicher ist, so schien doch in der quantitativen Erfassung der hämolytischen Kraft und der Jodbindung des Mageninhaltes eine diagnostische Möglichkeit zu liegen. Die Bemühungen, die Grafe und Römer nach dieser Richtung gemacht haben, sind vielseitig nachgeprüft worden. Auch für diese Methode ist der Rückfluß von Darminhalt in den Magen eine Quelle von Fehlern. Unsere eigenen Untersuchungen [7] haben ergeben, daß die Probe nicht streng für Magenkarzinom spezifisch ist. Als ein Merkmal von vielen mag sie zur Sicherung einer Diagnose bisweilen dienlich sein, wenn auch ihr praktischer Wert dadurch sehr eingeschränkt wird, daß sie einen ulzerierten Tumor zur Voraussetzung hat und somit den Bedürfnissen der Frühdiagnose nicht gerecht wird.

---

[1] Yoshimoto, Biochem. Zeitschr. 22. 299. 1909.
[2] Zeitschr. f. Krebsforsch. 12. 598. 1913.
[3] Reißner, Zeitschr. f. klin. Med. 44. 787. 1901.
[4] Deutsch. Arch. f. klin. Med. 109. 560. 1913.
[5] Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 57. 367. 1907.
[6] Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1977. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94. 239. 1908.
[7] Ed. Rump, Über den Nachweis und die diagnostische Bedeutung der Ölsäure im Mageninhalt. Inaug.-Diss. Göttingen 1911. F. Hirschfeld, l. c.

Bessere Resultate als die Versuche, Stoffe fermentativer Natur oder toxischer Wirkung im Mageninhalt zu finden und für die Diagnose des Magenkarzinoms zu verwerten, hat die Methode von Salomon[1]), die darauf beruht, den sorgfältig gereinigten, längere Zeit nüchternen Magen abzuspülen und aus dem größeren Eiweiß- und Stickstoffgehalt den Karzinomverdacht zu begründen. Nicht ohne Aussicht für die Diagnose scheint auch die Meiostagminreaktion zu sein. J. Traube hat gefunden, daß Toxine und Antitoxine die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten verändern. Er gab ein einfaches Instrument, das Stalagmometer, zur Bestimmung der Oberflächenspannung (Tropfenzahl) an, mit dem Ascoli[2]) das Verhalten von Immunserum und Antigen untersuchte. Bei dieser Reaktion fand er Vermehrung und Verkleinerung der Tropfen und kam so zu der Bezeichnung Meiostagminreaktion (*μείων* — kleiner, *στάγω* — ich tropfe). Eine solche Reaktion ergab sich auch bei dem Zusammenbringen von Blutserum Karzinomatöser und dem Extrakt menschlicher Tumoren. Über diese serologische physikalisch-chemische Methode der Krebsdiagnose sind die Akten noch nicht geschlossen; die bisherigen Prüfungen ergaben aber ein günstiges Resultat[3]).

Besondere qualitative Veränderungen im Stoffwechsel Krebskranker (von den unspezifischen Folgen des Hungers und der Inanition abgesehen) sind nicht gefunden worden bis auf eine Vermehrung des kolloidalen Stickstoffs im Harn[4]). Da dieser zum großen Teil in dem Molekül der Oxyproteïnsäure enthalten ist, so haben Saxl und Salomon[5]) die Ausscheidung dieser Substanz untersucht und bei Karzinomen eine geringe Erhöhung gefunden. Dieser Befund ist nicht unwidersprochen geblieben. Saxl und Salomon haben auch eine Vermehrung des Neutralschwefels und einer besonders leicht oxydablen Fraktion desselben festgestellt, die sie auf die schwefelhaltige Gruppe der Oxyproteïnsäure beziehen. Auch diese Methode ist vielleicht imstande, zur Frühdiagnose des Karzinoms beizutragen. Saxl[6]) findet bei Krebskranken die Rhodanausscheidung im Harn vermehrt und vermutet eine intermediäre Bildung von Blausäure, wie sie bei der Fäulnis von Eiereiweiß durch Pyocyaneus beobachtet worden ist[7]).

Bakterielle Prozesse im Magen.

Eine besondere diagnostische, pathogenetische und therapeutische Bedeutung haben die Gärungsvorgänge im Magen, die unter dem Einfluß von Mikroorganismen eintreten. Unter normalen Verhältnissen

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 31.
[2]) Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 2. Ascoli u. Izar, Ebenda 1910. Nr. 8. 18. 22. 41.
[3]) Literatur bei C. Lewin, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 8. 499. 1912.
[4]) Salkowski, Berl. klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12. 38. 50. Semenow Folia urolog. 7. 215.
[5]) Beitr. z. Karzinomforsch. Heft 2. 1910. Wien. klin. Wochenschr. 1911. Salomon, Saxl u. Falk, Med. Klin. 1910. Nr. 13.
[6]) Biochem. Zeitschr. 55. 224. 1913.
[7]) Emerson, Cady u. Bailey, Journ. of Biol. Chem. 15. 415. 1913.

bewirken Salzsäuregehalt und die rasch eintretende Entleerung, daß nur eine geringe Zahl von Kleinlebewesen im Magen vorhanden ist, und daß Gärungs- und Fäulnisprozesse nicht in die Erscheinung treten. Die wesentlichste Bedingung für diese Vorgänge ist die Stagnation, bei der sich im Magen eine Flora entwickelt, die in ihrer Zusammensetzung von Nährsubstrat und Salzsäuregehalt abhängig ist. Bei reichlicher Salzsäure kommt es zu einer Hefegärung und einer Bildung von Alkohol undKohlensäure aus Zucker. Geringe Beimengungen von flüchtigen Fettsäuren (Essigsäure, Buttersäure), sowie kleine Mengen von Milchsäure können auftreten. Bei sehr kleinem Gehalt oder bei Fehlen von Salzsäure kann es zu Eiweißfäulnis kommen, deren am leichtesten feststellbare Folge Schwefelwasserstoff ist. Beim Fehlen von Salzsäure entsteht Milchsäurebildung. Freie Salzsäure schließt ihre Entstehung in größerer Menge aus. Bei gutartigen Magenaffektionen kommt sie höchstens in Spuren vor. Salzsäuremangel und Stagnation sind die Momente, die ein reichliches Auftreten von Milchsäure zur Folge haben; und da das Zusammentreffen dieser beiden Momente am häufigsten beim Magenkarzinom statthat, so kommt dem Milchsäurebefund eine erhebliche aber durchaus keine entscheidende diagnostische Bedeutung zu.

Das Magengeschwür.

Die alte, viel erörterte Frage, warum sich der Magen nicht selbst verdaut, hat zur Ätiologie des Magengeschwürs nahe Beziehungen. Sicher ist, daß nicht das lebende Gewebe an sich gegen die Magenverdauung resistent ist. Wenn auch dem klassischen Versuch von Claude Bernard[1]), der das Bein eines lebenden Frosches in dem Magen eines anderen verdaut werden sah, andere mit negativem Resultat gegenüberstehen, so hat doch die operative Physiologie so zahlreiche Ulcera peptica auf der Bauchhaut von Magenfistelhunden unfreiwillig hervorgebracht, daß es an anschaulichem Tatsachenmaterial für die Verdauung lebender Gewebe durch Magensaft nirgends fehlt.

Für die Entstehung des runden Magengeschwürs hat man im Anschluß an Virchow[2]) eine durch Gefäßalteration „verminderte Vitalität" einer Stelle im Magen angenommen. Eine große Anzahl von experimentellen Untersuchungen hat sodann ergeben, daß Gefäßschädigungen, Gefäßverschlüsse nicht ausreichen, um ein Magengeschwür zu erzeugen, und haben zu der Überzeugung geführt, daß noch ein anderer Umstand am Werke sein müsse. Quincke[3]), der zuerst die Bezeichnung „Ulcus pepticum" anwandte, dachte an Veränderungen des Blutes und der Säfte, da das Magengeschwür häufig auf dem Boden der Chlorose entsteht. Andere haben dem Magenschleim eine schützende Wirkung zugeschrieben. Da bei Fällen von Magengeschwür durchaus kein Mangel an Magenschleim bestehen muß, so dürfte auch dieser Erklärungsversuch unzulänglich sein. Man hat sodann die Festigkeit der Magenschleim-

---

[1]) Leçons de Physiol. exp. Paris 1859.
[2]) Virch. Arch. 5. 1853.
[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1882.

haut gegen die peptische Verdauung ihrem Gehalt an Antipepsin zugeschrieben [1]). Weinland [2]) hat die Eingeweidewürmer als fest gegen die Fermente des Verdauungskanals befunden. Daß aber die Widerstandsfähigkeit von Magen und Darm gegen die Fermente, die sie selbst bilden, auf ihrem Antiferment beruht, ist noch keine gesicherte Tatsache.

Der Zusammenhang eines Magengeschwürs mit organischen und funktionellen Erkrankungen des Nervensystems, dessen experimentelle Begründung bis auf Schiff [3]) zurückreicht und von Ebstein [4]) und Talma [5]) weiterentwickelt wurde, dessen klinische Förderung in neuerer Zeit durch Bergmann [6]) erfolgte, suchte die Erklärung in einem Krampf kleiner Gefäße und dadurch bedingten Ernährungsstörungen der Schleimhaut. Ob dieser Erklärungsversuch ausreicht, ist zweifelhaft, da ja auch eine anatomische Läsion der Gefäße im Experiment zu keinem konstanten Ergebnis führt und bei der histologischen Untersuchung von Magengeschwüren häufig vermißt wird [7]). Man muß also wohl annehmen, daß unter den Einflüssen einer Erkrankung im vegetativen Nervensystem (z. B. durch doppelseitige Vagotomie im Experiment) jene noch unbekannte Schutzbedingung in der Magenschleimhaut eine Verminderung erfährt.

Die Auffassung, daß eine Superacidität des Magens zu einem Ulcus führt, ist in dieser allgemeinen Form verlassen. Auch bei normalem Säuregehalt und im inaciden Magen können sich Geschwüre bilden. Die Supersekretion kann die Folge des Magengeschwürs, des von ihm gesetzten Reizes sein, oder eine neurogene Sekretionsstörung, die den nervösen (trophischen) Ursachen des Ulcus parallel geht.

Die Anomalien der Magensaftsekretion.

In der Lehre von der Supersekretion ist in den letzten Jahren eine Wandlung der Anschauungen eingetreten. Nach Pawlow [8]) hat beim Hund der Magensaft stets den gleichen Salzsäuregehalt. Die Magensekretionsverhältnisse von Mensch und Hund stimmen sehr nahe überein. Bickel [9]) hat den Beobachtungen Pawlows entsprechende am Menschen gemacht. Man ist also nunmehr geneigt, hohe Säurewerte im Mageninhalt nicht auf die Absonderung eines zu sauren Saftes zu beziehen, sondern auf zu große Mengen eines normal sauren Saftes oder auf eine gesteigerte Motilität (Bickel und Rubow), durch die die Probemahlzeit rasch aus dem Magen entfernt und somit ihr verdünnender Einfluß beseitigt wird. Supersekretion und Superacidität sind aber nicht identische Begriffe, da es auch eine ge-

---

[1]) Katzenstein, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 39.
[2]) Zeitschr. f. Biol. 48. 86. 1902; 44. 1. 46. 1902.
[3]) Leçons sur la Physiol. de la Digestion 1867.
[4]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 2. 183. 1874.
[5]) Zeitschr. f. klin. Med. 17. 1890.
[6]) Münch. med. Wochenschr. 1913.
[7]) Stromeyer, Zieglers Beitr. 54. 1. 1912.
[8]) Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
[9]) Deutsche med. Wochenschr. 1906. 1323.

steigerte Sekretion eines nicht sauren Saftes gibt. Man müßte also die Störung, die zu einer Übersäurung führt, als Supersecretio acida bezeichnen. Auf eine andere, sehr wichtige Ursache dieses Zustandes werden wir später noch zurückkommen.

Die Supersekretion ist stets durch einen Reizzustand bedingt, der entweder durch einen krankhaften Reiz oder durch eine gesteigerte Reizbarkeit ausgelöst wird. Bei letzterer wirkt bereits die Nahrung als Reiz, der zu einer digestiven Supersekretion führt. In anderen schweren Fällen handelt es sich um einen Dauerzustand gesteigerter Erregbarkeit, der einen dauernden Saftfluß zur Folge hat. In diesen Fällen enthält der Magen im nüchternen Zustand nicht wie in der Norm wenige Kubikzentimeter eines neutralen oder schwach sauren Sekretes, sondern größere Mengen eines stark sauren Saftes (kontinuierlicher Magensaftfluß, Gastrosucorrhöe [1])). Die Grenze zwischen normalem und krankhaftem Inhalt des nüchternen Magens ist nicht genau zu bestimmen. Die Meinungen der Fachärzte schwanken zwischen 10 und 100 ccm Nüchternsaft. Bei wiederholtem Nachweis der Durchschnittszahl (etwa 50 ccm) wird man einen krankhaften Zustand annehmen dürfen, zumal wenn durch Gewöhnung an die Sonde und an den Arzt psychische Einflüsse an Wirksamkeit verlieren.

Von großer klinischer Bedeutung ist die intermittierende Supersekretion, die von den Kranken oft als nervöses Erbrechen bezeichnet wird und auch unter dem Einfluß von Erregungen (Ärger) und bei neuropathischen Personen eintritt, in vielen Fällen aber ein Symptom schwerer organischer Nervenkrankheiten ist. So geht ein großer Teil der gastrischen Krisen bei Tabes dorsalis mit einer Supersekretion einher.

Den depressiven Zuständen der Magensaftsekretion, besonders der so häufigen Inacidität und ihrer Verbindung mit Apepsie, der Achylia gastrica, kommt ein großes differentialdiagnostisches Interesse zu, weil das Magenkarzinom häufig mit diesen Erscheinungen einhergeht. Wir wissen, daß ein karzinomatöses Ulcus genau so wie ein gewöhnliches Magengeschwür als Reiz wirken und zu einer Supersekretion führen kann, und daß es sehr viele krankhafte Zustände sowohl des Magens als auch anderer Organe gibt, in denen es zu Inacidität und Achylie kommt. Neben einer neurotisch-funktionellen Inacidität, die gewöhnlich keine dauernde ist, spielt hier die chronische Gastritis eine große Rolle. Sehr bemerkenswert ist, daß Kelling [2]) bei 94 an Krebs der Leber, des Kolons, Rektums und der Niere Erkrankten 29 mal Achylie beobachtet hat, die er auf eine Intoxikation zurückführt und die vielleicht als Kachexiereaktion des Magens aufgefaßt werden kann. Sehr häufig findet sich bei der Achylie eine zu schnelle Magenentleerung, deren normale, durch den Salzsäurereflex erfolgende Hemmung hier fortfällt. Die Achylia gastrica geht mit einer sehr leichten Verletzbarkeit der Magenschleimhaut (leichtes Bluten bei der Sondenuntersuchung) einher und führt zu dyspeptischen Zuständen, die bei solchen Kranken viel ernster zu verlaufen pflegen. In gewissen Fällen folgen der Achylia gastrica schwere anämische Zustände, und sogar echte perniziöse Anämie.

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 40.
[2]) Arch. f. Verdauungskrankh. 15. 1909.

Die Selbstregulierung der Acidität des Magensaftes.

Wir haben uns bisher mit den Vorgängen im Magen beschäftigt, die durch die aktiven Bestandteile des Magensaftes ausgelöst werden, und nur beiläufig und als mögliche Fehlerquellen der diagnostischen Versuche auf die Kommunikation des Magens mit dem Darm hingewiesen, durch die Duodenalinhalt in den Magen zurücktreten kann. Daß das unter Verhältnissen, die krankhaft sind oder dem Krankhaften nahe stehen, oft genug geschieht, ist bekannt, da galliges Erbrechen keine Seltenheit ist. Die Klinik aber hat sich mit diesen Verhältnissen sehr wenig beschäftigt, den bequemen Standpunkt gepflegt, daß Magen und Darm zwei getrennte Verdauungsräume seien, in denen sich die Eiweißverdauung durch verschiedene Fermente bei entgegengesetzten Reaktionen abspielt, und daß Mageninhalt gleichbedeutend mit (verdünntem und durch Ingestar verändertem) Magensaft sei.

Es ist seit langem bekannt, daß bei Einführung von reinem Fett und bei gemischter fettiger Nahrung Darmsäfte in den Magen zurücktreten, und mit ihnen, wie durch den Nachweis von Trypsin erwiesen wurde, auch Pankreassaft. Volhard[1]) hat danach das Ölfrühstück in die Klinik eingeführt, durch das es gelingt, beim Menschen Darmsaft durch den Magen zur Untersuchung zu gewinnen. Durch fette Nahrung wird, wie Pawlow[2]) und seine Schüler festgestellt haben, die Sekretion des Magensaftes stark gehemmt, sowohl in bezug auf seine Menge als in bezug auf seinen Pepsin- und Säuregehalt, die Sekretion der Galle und des Pankreas, das dabei einen von Fermenten sehr reichen Saft von sich gibt, angeregt.

Boldyreff[3]) verdanken wir ausgezeichnete Untersuchungen, aus denen hervorgeht, daß bei Fettfütterung sich die Darmsäfte in solchem Grade in den Magen ergießen, daß sie den Magensaft unwirksam machen und die führende Rolle übernehmen, daß also unter diesen Umständen die Darmverdauung im Magen stattfindet.

Mit diesem Rückfluß von alkalischem Darminhalt in den Magen bei Fettnahrung ist aber die physiologische und klinische Bedeutung dieses Vorganges nicht erschöpft. Es ist bekannt, daß in den Magen eingeführte saure Flüssigkeiten allmählich an Acidität abnehmen, ohne daß aber die Menge des Anions (also im Falle der Salzsäure die Menge des Chlors) eine Verminderung erfährt. Diese Neutralisierung findet in einem vom Darm isolierten Magen nicht statt; sie erfolgt durch den zurückfließenden alkalischen Darmsaft (Boldyreff). Von den Sekreten, die den Darmsaft bilden, übertrifft das Pankreassekret, dessen Alkalinität einer 0,65$^0/_0$igen Lösung von Na_2CO_3 entspricht, die anderen so stark an alkalischer Reaktion, daß ihm bei dieser Neutralisierung der bei weitem größte Anteil zusteht. Boldyreff kommt auf Grund seiner Versuche zu der Auffassung, daß dieser Vorgang die allgemeine

---

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1907. 403.

[2]) W. Beaumont, Experiments and observations on the gastric juice and the physiologie of digestion. Plattsburg 1833. J. P. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.

[3]) Ergebn. d. Physiol. 11. 121. 1911.

Regel darstellt, „durch die die Beziehungen zwischen Magen und Darm beim Übergang des Mageninhaltes in den Darm reguliert werden“. Bei diesem Vorgang fällt die Acidität des Mageninhalts gewöhnlich bis zu 0,15‰ Salzsäure, einem Säuregrad, der der Pepsinverdauung günstig ist und der vom Dünndarm noch gut vertragen wird. Stärkere Säure wirkt auf den Darm stark reizend. Bei Tieren, denen die Pankreassekretion in den Darm unterbunden ist, bei denen also die Neutralisierung fehlt, wirkt nach Boldyreff Säure, ja sogar die eigene Magensäure als Gift, das imstande ist, die Tiere zu töten.

Die klinische Bedeutung dieser „Selbstregulation des Säuregrades des Mageninhalts“ ist offenbar. Wenn der Eintritt von Darmsaft in den Magen ein physiologisches Geschehen ist, so verlieren alle die diagnostischen Versuche, deren Unzulänglichkeit sich ja auch ergeben hat, die Basis. Die Begriffe Superacidität und Supersekretion erhalten durch diese Arbeiten von Boldyreff neue Möglichkeiten, da sie außer durch eine echte Magensaftsupersekretion auch durch eine ungenügende Tätigkeit des Pankreas bedingt sein können. Umgekehrt kann auch die Subacidität des Magens durch eine Supersekretion des Pankreas verursacht werden.

Das häufige Eintreten großer Mengen von Darmsäften kann einen Magenkatarrh hervorrufen, und Boldyreff hält es sehr wohl für möglich, daß auch auf diese Weise ein Ulcus ventriculi (Ulcus trypticum) entsteht. Stuber[1]) hat in der Tat bei Hunden mit operativ erzeugter Pylorusinsuffizienz und durch Trypsinfütterung Magengeschwüre hervorgerufen. Er sieht die nervösen Ursachen des Ulcus ventriculi in einer neurogenen Insuffizienz des Pylorus, dessen normale Reaktion auf Säure und Alkali, wie besonders auch aus den Untersuchungen von Boldyreff hervorgeht, für den normalen und unschädlichen Ablauf der Verdauungsvorgänge an der Grenze des Reaktionswechsels von der allergrößten Bedeutung ist. Die beiden Hauptabschnitte des Verdauungskanals haben in der Norm eine spezifische Widerstandsfähigkeit gegen ihre eigenen Fermente und gegen die ihnen zukommende Reaktion. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß ein Teil der Magengeschwüre tryptischen Ursprungs ist. Sicher sind es nicht alle. Das Ulcus pepticum des Magens bleibt bestehen; es ist allein schon durch die Beobachtung seines Auftretens im Extramagen des Hundes gesichert. Die geringe Säurefestigkeit des Dünndarms haben wir bereits kennen gelernt. Ein gewisser Widerspruch zu diesen, aus der experimentellen Forschung entstandenen Anschauungen liegt in der relativen Seltenheit des Ulcus jejuni pepticum nach Gastroenterostomie, bei der die Neutralisierung des sauren Chymus erst im Darm vor sich geht, ohne daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle schädliche Folgen oder Beschwerden entstehen.

Boldyreff hat an seinen Hunden eine periodische Arbeit des Verdauungsapparates beobachtet. In ganz bestimmten Intervallen kommt es ohne Nahrungsaufnahme zu Bewegungen des Magens und des Darmes und zu Absonderungen von Galle, Darm und Pankreassaft. Diese Säfte werden im Darm wieder resorbiert. Boldyreff sieht den wahrschein-

[1]) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 16. 1914.

lichen Sinn dieses Vorganges darin, daß beim Vielzeller die Fermentproduktion nicht mehr die Funktion aller Zellen ist, sondern sich auf die Verdauungsdrüsen spezialisiert hat, und daß diese Drüsen die Fermente, die sie in der periodischen Tätigkeit erzeugen, für alle andern Zellen bilden, denen sie auf dem Blutwege zugeführt werden.

Pankreassekretion. Die Funktionen des Pankreas und ihre Prüfungen.

Die Sekretion des Pankreas wird durch Fett und besonders durch Fettsäuren enthaltendes Fett, auch durch Seifen, angeregt. Den mächtigsten Einfluß auf das Pankreas übt aber die Salzsäuresekretion des Magens aus, die im Duodenum das in den Epithelzellen schlummernde Prosecretin aktiviert. Das so gebildete Secretin wirkt vom Blut aus anregend auf das Pankreas. Daß es sich hier um einen reinen humoralen Vorgang handelt, der ganz unabhängig von Einflüssen des Nervensystems erfolgt, lehren die Beobachtungen an einem durch künstliche Symbiose in ihrem Blutaustausch verbundenen Tierpaar [1]). Die Secretinerregung bei einem Tier bringt die Pankreassekretion bei beiden in Gang. Cohnheim und Klee [2]) haben nachgewiesen, daß von allen Säuren Salzsäure am stärksten secretinbildend wirkt, und daß die freie Salzsäure der gebundenen weit überlegen ist. Unter natürlichen Verhältnissen sind aber neben dem Secretin die Einflüsse der Nahrung und, so wie bei der Bildung des Magensaftes (Appetitsaftes), nervöse am Werke, mit dem Erfolge, daß bei Inacidität und Achylie des Magens eine Achylie des Pankreas nicht einzutreten pflegt. Stepp und Schlaginweit [3]) haben Magensäfte von Achylikern zur Darstellung des Pankreassecretins ungeeignet gefunden. Es scheint nun bei längerdauernder Inacidität ein kompensatorischer Vorgang einzutreten, so daß das Pankreas auch ohne seinen mächtigsten Förderer in ausreichender Weise funktioniert. Neben dem Secretin wirkt vielleicht auch die Notwendigkeit, die durch die Bildung der Magensalzsäure gefährdete Reaktion des Blutes neutral zu halten, erregend auf die Abscheidung des alkalischen Pankreassaftes (vgl. S. 322 u. 323).

Durch die klassischen Untersuchungen von Pawlow ist dargetan, daß die Verdauungsdrüsen, und so auch das Pankreas, unter den Einflüssen der Nahrung ein Sekret bilden, dessen Fermentgehalt der Nahrung angepaßt ist. Diese Anpassungsfähigkeit geht so weit, daß ein ungewöhnlicher Nährstoff, wie beim Erwachsenen der Milchzucker einer ist, zum Auftreten des sonst fehlenden entsprechenden Ferments, der Lactase, führen kann [4]).

Die Menge des Pankreassaftes beim Menschen beträgt schätzungsweise 500—800 ccm für den Tag. Die Reaktion ist stark alkalisch. Die wichtigsten Fermente sind das Trypsin, dessen unwirksame Vor-

---

[1]) Matsuo Iwowo, Journ. of Physiol. 45. 447. 1913.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 78. 464. 1912.
[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112. 1. 1913.
[4]) Weinland, Zeitschr. f. Biol. 40. 368. 1900.

stufe, das Trypsinogen, von der Drüse geliefert, durch die unter seinem Einfluß aus der Darmschleimhaut austretende Enterokinase aktiviert wird, das Steapsin, dessen Wirkung ebenso wie die der anderen Pankreasfermente durch die Galle verstärkt wird, und die Diastase. Dazu kommt ein für die praktische Medizin wichtiges Enzym, das Zellkerne zu verflüssigen imstande ist und der von Ad. Schmidt[1]) in die Diagnostik der Pankreaserkrankungen eingeführten Kernprobe zugrunde liegt.

Wie die Bildung dieser Fermente unter dem Einfluß der Nahrung in quantitativ verschiedener Weise vor sich geht, so ist auch bei Pankreaserkrankungen nicht die Produktion aller Fermente in gleichem Maße geschädigt. Auch für das Pankreas gilt also das Gesetz der Teilfunktionen, das sich besonders in der weitgehenden Unabhängigkeit der inneren und äußeren Sekretion ausspricht.

Ist der Zutritt des Pankreassaftes zum Darm völlig abgeschnitten, so gehen die Verdauungsprozesse unter dem Bilde der Achylia pancreatica vor sich. In den ziemlich seltenen reinen Fällen, in denen die Galle ungehinderten Abfluß hat, sehen wir in den Störungen der Verdauung und Resorption den ganzen gewaltigen Einfluß dieses Organs. Die Stickstoffverluste durch den Kot betragen bis zu 60%; 30—70% des Nahrungsfettes erscheinen wieder in den Ausleerungen (Steatorrhöe). 50—90% des Fettes ist Neutralfett, höchstens die Hälfte hat eine Spaltung erfahren. Nur ein kleiner Teil der Fettsäuren (10%) ist an Alkalien und Erdalkalien gebunden, weil auch das zur Seifenbildung notwendige Alkali zum überwiegenden Teil vom Pankreas geliefert wird. Die Ausnutzung der Stärke ist meist deutlich, wenn auch weniger stark als die der anderen Nährstoffe, geschädigt, weil an ihrer Lösung die Darmbakterien einen wesentlichen Anteil nehmen.

Fehlt gleichzeitig die Magenverdauung, so ist die Ausnutzung des Fleisches besonders schlecht, da die durch den Magensaft erfolgende Lösung des die Fleischfasern umgebenden Bindegewebes den eiweißverdauenden Fermenten die günstigsten Bedingungen schafft. Ist gleichzeitig die Galle vom Darm abgesperrt, so wird die Verdauung der Fette eine ganz ungenügende, und auch die Resorption emulgierter Fette, die bei Achylie des Pankreas noch vor sich geht, nimmt ab. Kompensatorische Einflüsse für die fehlende Pankreaslipase treten nur in ganz unzureichendem Maße ein. Die von Volhard[2]) gefundene Magenlipase, deren Existenz übrigens von Boldyreff[3]) energisch bestritten wird, und die Lipase des Darmsaftes sind keine hinlänglichen Ersatzmittel. In manchen Fällen schafft die Zuführung von Pankreaspräparaten Besserung. Auch die Alkalidarreichung soll besonders für die Fettspaltung von günstigem Einfluß sein[4]).

Die chemische Diagnose der Funktionsstörungen des Pankreas ist bei vollständigem Ausfall der Drüse nicht schwer. Die Aufdeckung geringerer oder teilweiser Störungen dagegen macht oft ganz erhebliche Schwierigkeiten.

---

[1]) Die Funktionsprüfung des Darms mittels Probekost. Wiesbaden 1908.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. 42. 414. 43. 397. 1901.
[3]) l. c.
[4]) Vannini, Nuovo raccoglitore med. 1912. Nov.

Die Untersuchung ist nach zwei Richtungen anzustellen. Erstens sind die Schicksale der eingeführten Nahrungsmittel und zweitens die Sekretionsverhältnisse der Fermente zu beobachten.

Ein vollständiger Ausnutzungsversuch läßt sich bei einer großen Zahl dieser Kranken nicht mit der nötigen Sicherheit durchführen, da die Darreichung einer nach Art und Menge konstanten Kost durch eine genügend lange Zeit bei Schwerkranken mit schlechtem Appetit Schwierigkeiten macht. Diese Lücke wird in einer, den meisten Fällen genügenden Weise durch die mikroskopische Untersuchung der Faeces ausgefüllt, nachdem Ad. Schmidt eine für die vergleichende Beobachtung sehr zweckmäßige Probekost angegeben hat, die Fleisch, Fett und Stärke enthält, so daß die Ausfälle der Verdauung dieser drei wichtigen Nährstoffe gleichzeitig beobachtet werden können. Bei Beachtung der Schnelligkeit der Peristaltik und gleichzeitiger Darmerkrankungen, durch die die Ausnutzung der Nahrung gleichfalls schwer geschädigt werden kann, gibt diese einfache Methode sehr gute Resultate. Sie wird ergänzt durch die Schmidtsche Kernprobe. Die mangelhafte Eiweißspaltung soll sich auch in dem Fehlen der Indicanausscheidung kundtun [1]).

An der Grenze der beiden Prinzipe, von denen das eine auf die Erforschung der Nahrungsstoffe, das andere auf die der Fermente gerichtet ist, stehen die Methoden von Sahli [2]), der leicht nachweisbare Medikamente in formalingehärteten Gelatinekapseln, die nur vom Pankreassaft verdaut werden sollen, gibt, und die aussichtsreiche Methode von Winternitz [3]), der einen jodierten Fettsäureester, Jodbehensäureäthylester, einnehmen läßt und aus der Jodausscheidung durch die Niere die im Darm erfolgte Verseifung erkennt.

Es ist zu beachten, daß ein positiver Ausfall dieser Proben nicht die Unversehrtheit des Pankreas gewährleistet, da, so wie bei anderen Organen, auch beim Pankreas Krankheit mit Funktionsverlust nicht einheitlich ist.

In den normalen Faeces ist Trypsin und Diastase, nicht Lipase, nachweisbar. Das Fehlen dieser Fermente ist von großer diagnostischer Bedeutung. Der Befund von Trypsin ist nicht unbedingt für eine entsprechende Funktion des Pankreas beweisend, da auch Leukozyten und das Bacterium coli ein tryptisches Ferment liefern. Sehr wertvoll ist die Gewinnung von Pankreassaft durch den Magen, wozu man sich des Öl- oder Sahnefrühstücks oder der Duodenalsonde bedienen kann. Um das Trypsin vor den Einwirkungen der Pepsinsalzsäure zu schützen, ist es zweckmäßig, der Probemahlzeit Magnesia usta hinzuzusetzen. Der Abschluß der Fermente vom Magendarmkanal bewirkt bei funktionierender Drüse eine Rückstauung. Wohlgemuth [4]) hat daher die Diastase im Harn geprüft und glaubt bei entsprechenden Pankreaserkrankungen eine Vermehrung der Harndiastase gefunden zu haben. Für diese Methode ist eine quantitative Messung unumgänglich, da auch der normale Harn diastatische Fermente enthält. Für die anderen

[1]) Pisenti, Arch. de la sc. méd. 1888. S. 87.
[2]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 61. 445. 1898.
[3]) Kongr. f. inn. Med. 28. 394. 1911.
[4]) Biochem. Zeitschr. 9. 1. 1908; Berl. klin. Wochenschr. 1910. 3.

Proben genügen qualitative Untersuchungen, die hinreichend einfach sind, um überall angewandt werden zu können.

Neben dieser Prüfung der äußeren Sekretion des Pankreas ist die Beachtung der inneren Sekretion durch die Feststellung der alimentären Glykosurie nützlich. Die Reaktion von Cammidge hat sich nicht bewährt.

Über die Supersekretion des Pankreas ist weit weniger bekannt als über die des Magens. Erbrechen von reinem pankreatischen Saft, das mit Koliken einhergehen kann, ist bisweilen beobachtet worden. Beim Ulcus duodeni scheint oft eine gesteigerte Abscheidung von Pankreassaft zu bestehen. Der Sechsstundenrest, der bei Duodenalgeschwür ohne Pankreasaffektion durch den einen Pylorospasmus bewirkenden Reiz des Ulcus zurückbleiben kann, fehlt bei gesteigerter Abscheidung des alkalischen Pankreassaftes [1]). Auch bei Icterus catarrhalis [2]) und bei atrophischen Säuglingen [3]) ist eine Supersecretio pancreatica beobachtet worden.

Pankreasnekrose.

Das Pankreassekret enthält ein Hämolysin, das imstande ist, arteigene Blutkörperchen aufzulösen [4]), und ein Toxin [5]). Aktivierter Pankreassaft wirkt giftig, sobald er an irgendeiner anderen Stelle als dem Lumen des Verdauungskanals mit den Geweben in Berührung kommt. Bei intraperitonealer Einverleibung im Tierexperiment, bei Aktivierung in dem Pankreas selbst durch Eindringen von Galle, Duodenalinhalt, Bakterien kommt es zu ganz plötzlichen und schweren Krankheitszuständen, einer Pankreasnekrose, Pankreasapoplexie und Fettgewebsnekrose. An diesen Ereignissen wird dem proteolytischen Ferment der wesentliche Anteil zugeschrieben. Dafür spricht auch, daß es gelungen ist, Tiere durch Injektion von Trypsin gegen experimentell erzeugte Pankreasnekrose zu immunisieren. Dagegen aber sprechen sichere Beobachtungen, nach denen durch Injektion von sterilem Olivenöl in den Pankreasgang die Nekrose eintrat [6]). Als Folge der Pankreasnekrose entstehen beim Menschen wie beim Tier eine Fettgewebsnekrose, nicht nur in der Nachbarschaft des Pankreas, sondern auch über die ganze Bauchhöhle, und dazu Nekrosen in der Leber, die zum Teil durch Hineinsickern des Pankreassaftes in die Bauchhöhle, zum Teil durch embolische Verschleppung der durch die Nekrose aus ihrem Verbande gelösten, fermenthaltigen Pankreaszellen zustande kommen.

Die Darmverdauung bei Gallenabschluß.

Der Abschluß der Galle vom Darmkanal hat außer seinen Folgen auf die Ausscheidung der Farbstoffe und die Leberfunktionen, von denen bereits früher die Rede war, auf die intestinalen Prozesse einen

[1]) Gläßner u. Kreutzfuchs, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 48.
[2]) Matko, Arch. f. Verdauungskrankh. 19. 663. 1913.
[3]) Amer. Journ. Dis. Childr. 4. 205. 1912; 5. 268. 1913.
[4]) Friedemann, Deutsche med. Wochenschr. 33. 585. 1907.
[5]) v. Bergmann, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 3. 401. 1906.
[6]) O. Heß, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 19. 637. 1909.

großen Einfluß. Die Spaltung und Resorption der Kohlehydrate wird gar nicht, die vom Eiweiß kaum und wenn überhaupt, wohl nur mittelbar durch die vermehrte Darmfäulnis, beeinflußt. Sehr erheblich, bis zu 90°/₀, leidet aber die Verdauung der Fette, die im Gegensatz zu der pankreatischen Steatorrhöe gut gespalten, aber wie bei dieser schlecht resorbiert werden. Man hat früher an einen die Resorption anregenden Einfluß der Galle auf die Darmepithelien gedacht. Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß der Einfluß der Galle auf die Fettresorption darin beruht, daß die Galle imstande ist, Fette und Fettsäuren zu lösen.

Moore und Parker[1]) haben den Nachweis erbracht, daß Seifen in Cholatlösungen viel löslicher sind als in Wasser; Kalk- und Magnesiaseifen sind in Galle löslich[2]). Lichtwitz[3]) hat auf das kunstvolle Lösungssystem, das die Galle darstellt und auf die Fähigkeit der gallensauren Alkalien, wasserunlösliche Stoffe zu lösen, hingewiesen. Von der größten Bedeutung aber sind die Forschungen von Wieland und Sorge[4]), die ergeben haben, daß die in der Galle vorkommende Desoxycholsäure mit den höheren Fettsäuren verhältnismäßig festgefügte, gut krystallisierende Additionsverbindungen gibt, die sehr leicht wasserlöslich sind. Die Choleïnsäure ist eine solche Verbindung von 1 Molekül Fettsäure (Palmitinsäure, Stearinsäure) und 8 Molekülen Desoxycholsäure. Das Fehlen der lösenden Eigenschaften der Galle ist mit größter Wahrscheinlichkeit als die Ursache der schlechten Resorption der Fettsäuren anzusprechen. Wieland führt auch den fördernden Einfluß, den die Galle auf die Pankreaslipase ausübt, auf die durch die Lösung der Fette verbesserten physikalischen Bedingungen zurück, so wie auch die Salzsäure durch Lösen der Eiweißkörper dem Pepsin ein leichteres Angreifen ermöglicht.

Nach der Meinung der alten Praktiker wird durch die Galle die bakterielle Flora des Darmes günstig beeinflußt. Wenn auch eine desinfizierende Kraft der Galle im Reagensglasversuch nicht gefunden werden kann, wenn sogar manche Bakterien bei Zusatz von Galle ganz besonders gut wachsen, so ist doch damit die auf Beobachtung am Krankenbett gegründete Meinung nicht widerlegt.

Die Ausscheidung von Indol und Phenolen bezw. gepaarter Schwefelsäure und Glykuronsäure ist kein eindeutiges Maß der Eiweißfäulnis im Darm. Da die Synthese dieser Säuren in der Leber zustande kommt, so ist es wohl denkbar, daß je nach Art und Grad der Lebererkrankung, die mit dem Ikterus verbunden ist, diese Leberfunktion geschädigt sein kann, so daß trotz größerer Fäulnis schwankende Resultate, wie sie sich bei solchen Untersuchungen auch tatsächlich ergeben haben, die Folge sein werden. Die Eiweißfäulnis im Darm wird aber zudem nicht immer nur durch die resorbierten Fäulnisstoffe meßbar sein, sondern es wird bei reger Peristaltik ein großer Teil dieser Stoffe auch mit dem Kot entleert werden. Wenn also auch ein experimenteller Be-

---

[1]) Chem. Zentralbl. 1901. I. 959.
[2]) Neumeister Lehrb. d. physiol. Chem. 2. Aufl. 1897. S. 221. Ed. Pflüger, Pflüg. Arch. 89. 221.
[3]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 100. 1907.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 97. 1. 1916.

weis, daß bei Gallenabschluß abnorme bakterielle Prozesse im Darm stattfinden, schwer zu erbringen ist, so ist doch ein solcher Einfluß des Gallenmangels mit Sicherheit zu erwarten, weil die Darmflora auf jede Änderung der physikalischen und chemischen Verhältnisse im Darm auf das Feinste reagiert. Das Fehlen der Galle macht aber wegen der Verschlechterung der Fettresorption und wegen des Fehlens ihrer lösenden Eigenschaften eine starke Veränderung der Zustände im Darm.

Die Darmdyspepsien.

In der pathologischen Chemie des Darmes spielen die Stoffe, die die Darmwand zur Verarbeitung der Nahrung liefert, nur eine geringe Rolle. Über das Fehlen der Enterokinase und des von Cohnheim in der Darmwand gefundenen Erepsins, das die Eiweißbruchstücke bis in freie Aminosäuren spaltet, ist klinisch nichts bekannt. Die Vorgänge im Darm werden gänzlich beherrscht von dem Zustand der großen Verdauungsdrüsen und des Magens und von dem Verhalten der Darmflora.

Die gastrogenen Dyspepsien sind zu einem großen Teil die Folge einer Achylia gastrica, die wegen des mangelhaften Pylorusreflexes zu einer beschleunigten Magenentleerung führt, dem Darm einen schlecht vorbereiteten Chymus liefert und wegen des Fehlens der Salzsäure eine Infektion mit fremden Keimen ermöglicht. Aber auch ohne die bakterielle Folge sind die mechanisch-chemischen Umstände ausreichend, eine Dyspepsie des Darmes zu bewirken.

Besonders in den tieferen Darmteilen ist der Einfluß der Bakterien der vorherrschende. Die Darmflora ist in ihrer Zusammensetzung in erster Linie von der Art der Nahrung abhängig, der sie sich anpaßt. Wenn sich der Einfluß der Bakterien auf den Abbau der Nährstoffe steigert, treten krankhafte Erscheinungen auf, die mit erhöhter Eiweißfäulnis oder erhöhter Kohlehydratgärung einhergehen. Die von Schmidt und Strasburger[1]) definierte intestinale Gärungsdyspepsie ist nach Schmidt die Folge einer Einbuße an Fähigkeit der Celluloseverdauung, die bewirkt, daß den Bakterien in den unteren Darmteilen eine große Masse gärfähigen Materials überlassen bleibt. Es kommt dann zu einer sehr lebhaften sauren Gärung und zu einem, durch die Gärungsprodukte bedingten Katarrh der Darmschleimhaut. Bei der gesteigerten Eiweißfäulnis, die durch Darmträgheit begünstigt wird, treten zu den lokalen Folgen die Wirkungen der Resorption der Fäulnisprodukte.

Die gastrointestinale Autointoxikation.

Das Eiweiß ist die Muttersubstanz der giftigen Stoffe, die man auch bei intestinaler Entstehung für mancherlei Störungen von Gesundheit und Wohlbefinden verantwortlich machen muß. Da aber diese Stoffe im einzelnen unbekannt sind, — es ist zu vermuten, daß

[1]) Ad. Schmidt, Die Funktionsprüfung des Darmes und die Darmdyspepsie. In Kraus-Brugsch. Spez. Pathol. u. Therap. inn. Krankh. VI. 81. 1916.

den proteïnogenen Aminen eine wesentliche Bedeutung zukommt —, so fehlt der Lehre von der intestinalen Autointoxikation bisher die exakte chemische Grundlage.

Man findet im Dünndarminhalt giftige Stoffe, die nach intravenöser Injektion beim Kaninchen Krämpfe, Blutdrucksenkung, zentrale Lähmung und Tod durch Atmungsstillstand machen [1]. Die giftige Substanz wird beim Kochen in saurer Lösung zerstört. Diese Giftwirkung fand Magnus-Alsleben [1] bei jeder Kost, nur nicht nach Fütterung von Milch und Casein. Ob es sich um eine Wirkung des Secretins [2] handelt, das den Blutdruck erniedrigt, ist zweifelhaft. Sehr wahrscheinlich sind hohe Eiweißspaltprodukte im Spiele. Auch von Indol sind Giftwirkungen bekannt. Herter [3] fand, daß 25—200 mg Indol bei Erwachsenen Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit und leichte Ermüdbarkeit machen, also jene Zustände, wie sie bei Obstipation häufig beobachtet werden. Es ist aber nicht außer acht zu lassen, daß sowohl der Verdauungskanal selbst entgiftende Eigenschaften hat [4], was aus der Unempfindlichkeit gegen echte Toxine bekannt ist, als daß besonders die Leber als Giftfänger zwischen Darm und dem übrigen Körper liegt. Die Vergiftungszustände bei Hunden mit Eckscher Fistel nach Fleischfütterung (s. S. 250) sind ein Beweis für diese Aufgabe der Leber. Das Tatsachenmaterial der Selbstvergiftung vom Verdauungskanal aus ist also sehr spärlich und lückenhaft. Das ist kein Grund, an der Wirklichkeit der intestinalen Autointoxikation zu zweifeln, wohl aber eine Warnung, diese Krankheitsursache durch ihre nebelhaften Umrisse in einer vermutlich trügerischen Größe zu sehen.

---

[1] Hofmeisters Beitr. 6. 503. 1905.
[2] Baylіß u. Starling, Journ. of Physiol. 28. 325.
[3] New York med. Journ. 1898. S. 89.
[4] Lust, Hofmeisters Beitr. 6. 132. 1905.

Sachregister.

Abnutzungsquote, Eiweiß 19, 20.
Acetaldehyd, Essigsäuresynthese und 194.
— Gärung und 107.
Acetessigsäure, Acidose und 188.
— Enolform 193.
— Harn 188.
Acetessigsäurebildung 195.
— Homogentisinsäure und 57.
Aceton 188.
Acetonkörper 188—193.
— Aminosäurenabbau und 57.
— Ausscheidung der 187.
Acetonkörperbildung 189, 190, 194.
— Antiketogene Stoffe und 195.
— Ecksche Fistel und 252.
— Fettsäurenabbau und 193, 194.
— Kohlehydrate und 196.
Acetonurie 189.
Achylia gastrica 333.
— Darmdyspepsien und 341.
— pancreatica 337.
Achylie 326.
— Anämien und 219.
Acidität, Dissoziation und 179, 180.
Acidose 176—195.
— Ätherschwefelsäuren und 186.
— Aminosäurenabbau und 36.
— Atmung und 187.
— Cholesterin und 196.
— Coma diabeticum und 198.
— Diabetes melitus und 141.
— Essigsäuresynthese und 195.
— Harnacidität und 186.
— Harnstoffbildung und 185.
— Kalkausscheidung und 186.
— Kreatinurie und 38.
— Leberatrophie und 254.
— Lipämie und 196.
— Lipoide und 196.
— Messung der 199.
— Oxybuttersäure und 189.
Acromegalie, Glykosurie und 145.
Addisonsche Krankheit, Blutzucker und 112.
— — Dopaoxydase und 61.
— — Melaninbildung und 60.
— — Nebennieren und 145.
Adenin 78.
Adipocire s. Leichenwachsbildung.
Adipositas s. Fettsucht.
Adrenalin s. a. Suprarenin.
— Glykosurie 143.
Adsorption, Sekretion und 321.
Äsculin, Photosensibilität und 237.
Ätherschwefelsäurebildung, Leber und 255.
Ätherschwefelsäuren, Neutralitätsregulierung und 186.
Ätioporphyrin 227, 234.
Alanin 2.
— Bildung 35.
— Zuckerbildung und 126, 129.
Albumine 8.
Albuminoide 8.
Albuminurie 299—302.
— febrile 299.
— lordotische 215.
— orthostatische 264, 299, 300, 302.
— physiologische 299.
— psychische Einflüsse und 264.
— Zylindrurie und 305.
Albumosen 7, 8.
Albumosurie, Eiweißzerfall und 32.
Aldehyde, Glykogenbildung und 128.
— Zuckerbildung und 120, 121, 128.
— Zuckerstoffwechsel und 119.
Aldehydreaktion 5, 241.
— Arteriosklerose und 121.
— Blutgifte und 242.
— Pyrrole und 240.
— Urobilinnachweis und 240.
Aldohexosen 104.
Aldosen 100, 101.
Alkalinosis, Ecksche Fistel und 250.
Alkalinurie 264.
Alkaloide, Indolringbildung und 67.
Alkaptonsäure, Phenylalanin und 52.
Alkaptonurie 50, 57.
— Aminabbau und 53.
— Aminosäurenabbau und 51, 52.
— Benzolring und 55.
— Brenzkatechin und 56.
— Chinolabbau und 55.
— Ochronose und 58.
Alkohole, Glykogenbildung und 128.
— Zuckerbildung und 128.

Alkoholismus, Gicht und 95.
Alkoholsäure, Bildung 53.
Alkoholvergiftung, Leberatrophie und 254.
Allantoin, Bildung 86, 87.
Alloxan, Purinabbau und 78.
Aminbildung 48.
— Cystinurie und 45.
— Darm und 45.
Amine, Autointoxikationen und 45.
— Hypophyse und 44.
— Innere Sekretion und 45.
— Nebenniere und 44.
— pharmakologische Wirkung 44.
— proteïnogene 44.
— toxische Wirkung 45.
Aminobuttersäure, Bildung 251.
Aminodicarbonsäuren 3.
Aminoessigsäure s. Glykokoll.
Aminosäuren 1, 2.
— aromatische 55, 56.
— chromogene 58.
— Desaminierung 36, 41, 42, 247.
— Eiweißbedarf und 24.
— Elektrolytnatur der 6.
— Farbenreaktionen 4.
— Formoltitration 6.
— spezifisch-dynamische Wirkung 20.
— Zuckerbildung und 126, 128.
Aminosäurenabbau 44, 51, 53, 57, 252.
— Acetonkörper und 57.
— Alkaptonsäure und 52.
— Aminbildung und 44.
— Amine und 48.
— Crotonsäure und 57.
— Cystinurie und 48, 49.
— desaminierende Fermente und 48.
— Fumarsäure und 56.
— Hefegärung und 43.
— Homogentisinsäure und 51.
— Ketosäuren und 53.
— Oxybuttersäure und 57.
— Oxydasen und 62.
— Phosphorvergiftung und 253.
— Schimmelpilze und 43.
Aminosäurenausscheidung, Coma diabeticum und 198.
Aminosäurensynthese 23, 35, 36, 150.
Aminosurie 50.
Ammoniak, Blutreaktion und 185.
Ammoniakausscheidung, Acidose und 186.
Amyloid 8, 72.
— Bildung 73.
— Eiweißfällung und 74.
Amyloidose 72, 74.
Anämie, Achylie und 219, 333.
— Bothriocephalus 220, 222.
— Chemismus der 219.
— Darmgifte und 219.
— Eisenstoffwechsel und 216, 217.
Anämie, Eiweißstoffwechsel und 224.
— enterogene 219, 221, 223.
— Gaswechsel und 223, 224.
— Hämolyse und 209.
— Hämosiderosis und 218.
— Kohleadsorption und 220.
— Ölsäurecholesterinester und 220.
— Östrin 222, 223.
— perniziöse 219.
— Vergiftungen und 219.
Anaphylaxie 9.
— Blutgerinnung und 208.
— Eiweißzerfall und 32.
— Fieber und 32, 33.
— Imidazolyläthylamin und 45.
— parenterale Eiweißernährung und 15.
Antigene, Bence-Jonesscher Eiweißkörper 71.
Antitrypsin, i. Cerebrospinalflüssigkeit 317.
Anurie, nervöse 264.
— reflektorische 264.
Apfelsäure, Zuckerbildung und 129.
Arbutin 107.
Arginase, Putrescinbildung und 49.
Arginin 3.
— Aminbildung und 252.
— Diaminbildung aus 48.
— Kreatinbildung und 247.
Arsenvergiftung, Leberfunktion und 254.
Arteriosklerose, Aldehyde und 12.
— Cholesterinämie und 176.
— Glykosurie und 135.
Artspezifität 9.
Asparagin, Zuckerbildung und 129.
Asparaginsäure 3.
— Zuckerbildung und 127.
Asparaginsäurediamid, Biuretreaktion und 6.
Aspergillose, Oxalsäurebildung und 77.
Asphyxie, Hyperglykämie und 111, 112.
Atheroma, Cholesterin und 174.
Atmung, Acidose und 187.
— Blutreaktion und 186.
Atophan, Gicht und 97.
— Nierenfunktion und 95.
Autointoxikation, Amine und 45.
— gastrointestinale 45, 68, 341, 342.
Autolyse, Spezifität der 328.

Bantische Krankheit, Blutregeneration und 209.
Barlowsche Krankheit, Wachstumssubstanz und 27.
Basedowsche Krankheit, Eiweißzerfall und 30, 65.
— — Glykosurie und 110.
— — Kreatinurie und 38.
— — Melaninbildung und 60.
— — Stoffwechsel und 65.
— — Thymus und 66.

Basedowsche Krankheit, Thyreoglobulin und 64.
Bence-Jonesscher Eiweißkörper 71, 72.
— — Antigennatur 71.
Benzolfütterung, Alkaptonurie und 55.
Beri-Beri, Wachstumssubstanz und 27.
Bernsteinsäure, Echinokokkenflüssigkeit und 43.
— Zuckerbildung und 129.
Bernsteinsäurebildung, Hefegärung und 43.
Bernsteinsäurereduktion, Fumarsäurebildung und 57.
Betaïn, Kreatinbildung und 41.
— Phosphatidsynthese und 173.
Betaïnbildung 41, 251.
Bichatscher Fettklumpen 169.
Biermersche Anämie, Hämosiderosis und 218.
— — Milzexstirpation und 210.
Bilirubin 238.
— Hämoglobin und 238.
— Konstitution 238.
Bilirubinbildung, Hemmung der 247.
Bilirubinnachweis 245.
Bilirubinsäure 239.
Bilirubinurie 245.
Biliverdin 239.
Bindegewebsprobe, Verdauung und 326.
Biokolloide 309.
Biologische Reaktion 9.
Biuretreaktion 5.
— Dipeptide und 6.
Bleivergiftung, Gicht und 95.
— Uricämie und 94.
Blut, Aceton und 188.
— Acidität 187.
— Fettgehalt 196.
— Glucoside im 91.
— Glykolyse im 115, 116.
— Harnsäure im 90.
— Harnsäurelöslichkeit im 92.
— Harnstoffverteilung im 281.
— Invertase im 108.
— Kohlensäure im 184.
— Mononatriumurat im 93.
— Neutralitätsregulierung im 183, 186.
— Nucleïnsäure im 91.
— Nucleoside im 91.
— Purinbasen im 91.
— Purinfermentwirkung im 91.
— Reststickstoff im 281.
— Schutzkolloide im 311.
— Wassergehalt 288.
— Wasserstoffionenkonzentration 181.
Blutbildung, Bantische Krankheit und 209.
— Höhenklima und 209.
— Regulation der 208.
— Sauerstoffmangel und 209.
Blutdruck, Nebennieren und 144.
Blutdruck, Nierensekretion und 258.
— Schilddrüse und 66.
Blutdrucksteigerung, Nierenfunktion und 285.
Blutfarbstoffbildung 229.
Blutfarbstoffe 225—233.
— Sauerstoffübertragung und 230.
Blutgerinnung 199—208, 305.
— Anaphylaxie und 208.
— Cholämie und 200.
— Fermenttheorie der 204.
— Gelatine und 207.
— Hämophilie und 206, 207.
— Kalksalze und 207.
— Kolloide und 203.
— Leber und 207.
— Oberflächenspannung und 202.
— Organextrakte und 203.
— Phosphorvergiftung und 200.
Blutgifte, Aldehydreaktion und 242.
Blutkrankheiten, Eiweißstoffwechsel und 224.
— Stoffwechsel und 223.
Blutnachweis 226.
Blutreaktion 181.
— Ammoniak und 185.
— Regulierung der 182, 322.
Blutregeneration 208.
— Milz und 209.
Blutserum, Cholesterinester im 175.
— Phosphate im 183.
Blutzucker 110.
— Addisonsche Krankheit und 112.
— Diabetes melitus und 152.
— Körperarbeit und 111.
— Körpertemperatur und 110, 111.
— Muskelarbeit und 152, 153.
— psychische Erregung und 111.
— virtueller 110.
— Wärmeregulation und 111, 112.
— s. a. Hyperglykämie.
Bothriocephalusanämie 220, 222.
— Eiweißstoffwechsel und 224.
— Hämolyse und 209.
Brenzkatechin, Alkaptonurie und 56.
— Harn und 50.
— Tyrosinase und 60.
Brenztraubensäure, Aminosäurensynthese und 35.
— Zuckerbildung und 128, 129.
Brightsche Krankheit, Reststickstoff und 279.
Bronchiektasie, Sputum und 318.
Bronzediabetes 233.
Buchweizenexanthem, Photosensibilität und 237.
Butter, Wachstumssubstanz in 26.
Butyrobetaïn, Bildung 251.

Cadaverin, Bildung 49.
— Harn und 48.

Calcariurie 308.
Calcium, Ionengleichgewicht und 186.
Cammidgesche Reaktion, Pankreas und 339.
Campherglykuronsäure, Leber und 255.
Cannizarosche Aldehydumlagerung 159.
Carboxylase, Aminosäurenabbau und 43.
Carnit 252.
Casein, Ernährung und 23.
Caseinfieber 33.
Cellulose 108.
Cerealien, Wachstumssubstanz in 28.
Cerebroside 170.
Cerebrospinalflüssigkeit 313.
— Cholesterin und 317.
— Eiweißkörper der 317.
— Fermente in 317.
— Urämie und 318.
— Zucker in 317.
— Zusammensetzung 317.
Charcot-Leydensche Krystalle, in Exsudaten 315.
— — im Sputum 318.
Chinin, Hämolyse und 213, 214.
Chininbisulfat, Photosensibilität und 237.
Chinolabbau, Alkaptonurie und 55.
Chinole, Homogentisinsäurebildung und 54.
Chinolin 228, 229.
Chinonbildung, Tierkörper und 55.
Chloroformnarkose, Leberatrophie und 254.
Chloroformvergiftung, Leberfunktion und 254.
Chlorophyll, Konstitution 227.
— Porphyrine und 234.
Chlorose, Eisenausscheidung und 218.
— Eiweißstoffwechsel und 224.
— Hämoglobinbildung und 232.
— Respiratorischer Quotient und 223.
Chlorurämie 284.
Cholämie 248, 252.
— Blutgerinnung und 200.
Choledochusverschluß, Fettabbau und 248.
— Galaktosurie und 248.
— Glykogenschwund und 248.
— Leberfunktion und 246.
Cholelithiasis 244.
Cholesterin 173—176.
— Acidose und 196.
— Atheroma und 174.
— Cerebrospinalflüssigkeit und 317.
— Darmresorption der 175.
— in Ergüssen 317.
— Erythrozyten und 174.
— Exsudate und 174.
— Harn 174.
— Nervensubstanz und 174.
— im Pemphigus-Exsudat 317.
Cholesterin, Sputum 319.
Cholesterinämie 176.
— Arteriosklerose und 176.
— Diabetes melitus und 176.
— Fettsucht und 176.
— Leberkrankheiten und 176.
— Nierenkrankheiten und 176.
— Schwangerschaft und 176.
— Typhus abdominalis und 176.
Cholesterinbestimmung, colorimetrische 176.
— Digitoninverfahren 176.
Cholesterindiathese 176.
Cholesterinester, Blutserum und 175.
— Fettinfiltration und 175.
— Gallenblase und 175.
— Hautfett und 175.
— Retinitis albuminurica und 175.
— Xanthome und 175.
Cholesterinsteine 312.
Cholestolreaktion, Liebermannsche 176.
Cholin 250.
— Kreatinbildung und 41.
— Phosphatidsynthese und 173.
Cholsäure, Chemie der 174.
Chondroitinschwefelsäure 73, 74.
— Eiweißfällung und 74.
— Harn 302.
— Magensaft 322.
Chondroitinschwefelsäureprobe, Zylindrurie und 306.
Chondrom, Chondroitinschwefelsäure im 73.
Chondrosamin 73.
Chondrosin 73.
Chromogen, Bildung 58.
Chylurie 304.
— tropische 316.
Chylus, Fett im 316.
Chylus-Ergüsse 315.
Cobrahämolysin, Lipoide und 171.
Coma diabeticum 197, 198.
— — Desaminierung und 198.
Crotonsäure, Aminosäurenabbau und 57.
Cyclopoiese 23, 51.
Cystein 2.
— Bildung 47.
Cysteinsäure, Bildung 47.
Cystenflüssigkeiten, Hämatoidin in 232.
Cystin 2.
— Konstitution 46.
— Taurinbildung aus 47.
— Zuckerbildung und 129.
Cystinabbau 47.
— Mercaptursäuren und 48.
— Schwefeloxydation und 48.
Cystinreaktion 5.
Cystinurie 45—48, 308.
— Aminbildung und 45.
— Cadaverin und 48.
— Diaminbildung und 49, 252.

Cystinurie Diamine und 48.
— Diaminurie und 50.
— Putrescin und 48.
Cytosin 79.
Cytozym, Blutgerinnung und 201.

Darm, Aminbildung im 45.
— Fäulnisvorgänge im 241.
Darmdyspepsien 341.
Darmfäulnis, Diaminbildung und 49.
— Indol und 68, 340.
— Tryptophanbildung und 68.
Darmgifte 342.
— Anämien und 221.
Darmsaft, Lipase 161.
— Tyrosinasen im 60.
Darmverdauung, Gallenverschluß und 339.
Depotfett 161.
Desamidasen, Purin 86.
Desaminierung 53.
— Fermente und 48.
— Fuselölbildung und 44.
— Hefe und 43.
— hydrolytische 42.
— oxydative 42.
— reduktive 41, 42.
Desmoidprobe, Verdauung und 326.
Dextrine 108.
Diabetes insidipus 263—270.
— — Durstversuch 267.
— — Gefrierpunktsbestimmung 268.
— — Hypophyse und 265, 265, 266.
— — Kochsalzausscheidung und 267.
— — Nierenfunktion und 95.
— — Pituitrininjektion und 269.
— — Polydipsie und 269.
— — Polyurie und 266.
Diabetes melitus 146—155.
— — Acetonkörperauscsheidung und 189.
— — Acidose und 141, 292.
— — Akromegalie und 145.
— — Albuminurie und 300.
— — alimentäre Glykosurie und 110.
— — Aminosäurensynthese und 125.
— — Arteriosklerose und 135.
— — Blutacidität und 187.
— — Blutzucker und 152.
— — Cholesterinämie und 176.
— — Eiweißstoffwechsel und 147, 149, 150, 151.
— — Eiweißzerfall und 30, 149.
— — Energieumsatz und 147, 148.
— — Fettstoffwechsel und 130, 131, 151.
— — Gaswechsel und 146, 148.
— — Glucosidsynthese und 142.
— — Glykogenolyse und 109.
— — Glykolyse und 116.
— — Haferkur und 153, 154.
Diabetes melitus, Hypophyse und 145.
— — Inulin und 153.
— — Kohlehydratstoffwechsel und 152.
— — Kreatinurie und 38.
— — Lävulosetoleranz und 153.
— — Leberglykogen und 152.
— — Milchsäurebildung und 153.
— — Nierenarbeit und 263.
— — Oxalurie und 76.
— — Pankreas und 116, 136, 137, 155.
— — Polyurie und 154.
— — renaler 135.
— — Stickstoffretention und 35.
— — Stoffwechsel und 146.
— — Wasserausscheidung und 154.
— — Zuckerbildung und 124, 125.
Dialursäure, Harnsäuresynthese und 89.
Diaminbildung 252.
Diamine, Cystinurie und 48.
— Sputum 318.
Diaminosäuren 3.
Diaminurie 50.
— alimentäre 49.
Diastase 108.
— in Cerebrospinalflüssigkeit 317.
Diazoreaktion 5, 80, 81.
— Phosphorvergiftung und 253.
— Purinbasen und 80.
— Urochromogen und 81.
Digitalisglucoside 107.
Digitoninverfahren, Cholesterinbestimmung und 176.
Dinatriumphosphat, Ionengleichgewicht und 183, 184.
Dipeptide, Synthese der 6.
Disaccharide 107, 108.
Dissoziation 178, 179.
Dissoziationskonstante 179, 180, 182.
Diurese 261.
— Hypophyse und 265.
— Nierenarbeit und 260.
Dopaoxydase, Hautpigment und 61.
Dünndarminhalt, Gifte und 68.
Dyspnoe, Hyperglykämie und 112.
Dystrophia adiposogenitalis, Hypophyse und 265.

Echinokokkenflüssigkeit, Bernsteinsäure in 43.
Ecksche Fistel, Acetonkörperbildung und 252.
— — Blutgerinnung und 201.
— — Desaminierung und 252.
— — Eiweißabbau und 250, 252.
— — Glykosurie und 252.
— — Leber und 249.
— — Zuckerassimilation und 252.
Eigelb, Wachstumssubstanz im 26, 28.
Eisen, Hämatin und 230.
— Hämochromogen und 230.
— Hämoglobin und 230.

Eisen, Hämoglobinsynthese und 216, 217.
— Resorption 216.
Eisenausscheidung, perniziöse Anämie und 218.
Eisenstoffwechsel, Chlorose und 218.
— embryonaler 217.
— Leber und 217.
— Milz und 217, 218.
— perniziöse Anämie und 218.
Eiter, Proteolyse im 315.
Eiweiß, Abnutzungsquote 20.
— arteigenes 10, 11.
— Ernährung 12.
— Hydrolyse 7.
— Kernbildung im 8.
— spezifisch-dynamische Wirkung 20, 34.
— Vorrats- 12.
— zirkulierendes 12.
— Zuckerbildung und 121, 122.
Eiweißabbau, Basenbildung und 44.
— endogener 20.
— Ernährung und 10, 11.
— Fettbildung und 163, 164.
— Fettinfiltration und 165.
— Fieber und 33.
— Homogentisinsäure und 51.
— Lungengangrän und 318.
— Störungen im 45.
Eiweißabbauprodukte, Ernährung und 15, 23.
— spezifisch-dynamische Wirkung 20.
Eiweißansatz, Leber und 34.
Eiweißbedarf 16, 17.
— Aminosäuren und 24.
— Berufsklassen und 16, 17, 18.
— Caseïn und 23.
— Gelatine und 23.
— Geschlecht und 21.
— Glykokoll und 24.
— Krieg und 18.
— Längenwachstum und 18.
— Wachstum und 21.
— Zeïn und 23.
Eiweißernährung 16.
— Anaphylaxie und 15.
— arteigenes Eiweiß und 14.
— parenterale 14, 15.
— Purinstoffwechsel und 89.
Eiweißfäulnis, Bernsteinsäurebildung und 43.
— Darm und 45.
— Diaminbildung und 49.
— Ptomaïne und 44.
— Reduktionsprozesse und 41.
Eiweißfermente 9.
Eiweißhydrolyse, Kyrine und 8.
Eiweißkörper, Aldehydreaktionen 5.
— Aromatischer Komplex der 62.
— Artspezifität und 9.
Eiweißkörper, Aussalzbarkeit 7.
— Bence-Jonesscher 11, 71.
— biologische Wertigkeit 21, 22.
— Biuretreaktion 5.
— Chromogene und 58.
— Diazoreaktion 5, 80.
— Einteilung der 8.
— Elektrolytnatur der 7.
— Farbenreaktionen 4.
— Histone und 8.
— Ionengleichgewicht und 183.
— Molischs Reaktion und 5.
— Peptide und 6.
— Protamine und 8.
— Magensaft 322.
— Schutzkolloide und 306.
— Schwefelgehalt 2.
— Spaltprodukte 2.
— Spezifität 9.
— unvollständige 23.
— Xanthoproteïnreaktion 4.
— Zusammensetzung 1, 2, 3.
— Zustandsänderung der 72.
Eiweißmast 28, 33, 34.
Eiweißminimum 18, 19, 21.
— biologische Wertigkeit und 22.
— Eiweißspezifität und 22.
— Säugling und 22.
— volkswirtschaftliches 21, 22.
Eiweißmolekül 1.
— chromogene Komplexe im 59.
— Kernbildung im 7.
Eiweißpräparate, Ernährung und 34.
Eiweißreaktion 303, 304.
— Millonsche Reaktion 4.
Eiweißsteine, Harn 309.
Eiweißstoffwechsel 12, 13, 14, 215—218.
— Anämien und 224.
— Artspezifität und 71.
— Blutkrankheiten und 224.
— Chlorose und 224.
— Desaminierung und 41, 42.
— Diabetes melitus und 150.
— Ecksche Fistel und 250.
— exogener 13, 14.
— Fette und 131.
— Gicht und 93.
— Glykogen und 124.
— Kreatinbildung 14.
— Leber und 247, 250.
— Leukämie und 224.
— Myxödem und 65.
— Neutralschwefel und 14.
— Oxalsäure und 75.
— Pankreasdiabetes und 138.
Eiweißsynthese 24.
— Abbauprodukte und 11.
— Darm und 10.
— Fett und 19.
— Gelatine und 24.
— Kohlehydrate und 36.

Eiweißsynthese, Wachstum und 24.
— Zeïn und 24.
— Zucker und 19, 35.
Eiweißumsatz 12, 24.
— Abnutzungsquote 19.
— exogener 13.
— Fieber und 30, 31.
— Gesetz des Minimums und 22.
— Hunger und 19.
Eiweißverbrauch, Bevölkerung und 16.
Eiweißverdauung 9, 323.
— Eiweißspezifität und 15.
— Magensaftacidität und 325.
— Salzsäuredefizit und 327.
Eiweißzerfall, Albumosurie und 32.
— Bantische Krankheit und 30.
— Basedowsche Krankheit und 30, 65.
— Diabetes melitus und 30.
— Fieber und 31, 32.
— Hunger und 30, 38.
— Immunkörper und 32.
— Infektionskrankheiten und 30.
— Kreatininbildung und 38, 39.
— Leberatrophie und 30.
— Leukämie und 30.
— Phosphorvergiftung und 30, 31.
— Schilddrüse und 30, 65.
— toxogener 28, 30.
Eklampsie, Kolloidurie und 306.
Elastin 8.
— Ernährung und 11.
Elektrolyte, Dissoziation und 180, 181.
— Osmotischer Druck und 178.
Elektrolytische Dissoziation 178.
Energieumsatz 20.
— exotherme Prozesse und 119.
Enolurie 189.
Enterokinase 341.
Entzündung, Steinbildung und 312, 313.
Epithelkörperchen, Glykosurie und 145.
Erepsin 10, 341.
— Nucleïnsäureabbau und 85.
Erepton 11.
Ernährung, akzessorische Nahrungsstoffe und 24, 25.
— Caseïn und 23.
— Eiweißabbau und 11.
— Eiweißabbauprodukte und 23.
— Eiweißabbaustoffe und 10.
— Kostmaß 17.
— Kriegs- 17.
— künstliche 16, 24.
— purinfreie 88.
Erysipel, Hyperglykämie und 111.
Erythrozyten, Cholesterin in 174.
Erythrozytenresistenz 208.
— Milz und 210.
Essigsäure, Acetonkörperbildung und 194.
Essigsäuresynthese 194.
Esterasen in Cerebrospinalflüssigkeit 317.
Exsudate 313.
— Cholesterin und 174.
— Cholesterinkrystalle und 317.
— Desaminierung und 315.
— Eiweißgehalt 313.
— Elektrolytkonzentration der 314.
— Fermente und 315.
— Fibringehalt der 313.
— Harnsäure und 315.
— Proteolyse und 315.
— Reaktion der 314.
— Reststickstoff der 314.
— Serosamucin der 314.
— Urobilin und 315.
— Zuckergehalt der 314.

Fäulnis, Diaminbildung und 49.
— Oxyphenyläthylamin und 53.
Fermente, chromogene 58.
— Desaminierung und 48.
— Eiweiß 9.
— in Ergüssen 315.
— Fluorescenz und 235.
— Nucleïnsäuren und 85.
Fermentlähmung 97.
Fermentreaktionen, Lecithin und 171.
Fettbildung, Eiweiß und 163, 164, 165.
— Käsereifung und 165.
— Kohlehydrate und 162.
— Milch- 165.
— Nervensystem und 170.
— Zuckerabbau und 163.
Fettdepot 165, 169.
Fette, Acetonkörperbildung und 190.
— Chemie der 159—161.
— Eiweißsynthese und 19.
— gehärtete 162.
— Jodzahl 162.
— Konsistenz 162.
— spezifisch-dynamische Wirkung 20.
— Wachstumssubstanz in 26.
— Zuckerbildung und 129.
Fettgewebsnekrose, Pankreas und 339.
Fettige Degeneration 163, 164.
Fettinfiltration 163, 164.
— Cholesterinester und 175.
— Glykogenschwund und 166.
— Pankreas und 164.
Fettleber 166.
— Glykogenschwund und 165.
Fettmast 162.
Fettphanerose 163, 165.
Fettresorption 160, 161.
Fettsäuren, Chemie der 159.
— Glykogenbildung und 128.
— Zuckerbildung und 128.
Fettsäurenabbau 193.
— Acidose und 192.
Fettstoffwechsel 130, 161, 162, 167.
— Diabetes melitus und 130, 151.
— Leber und 252.

Fettstoffwechsel, Pankreasdiabetes und 138.
Fettstühle 161.
Fettsucht 166—170.
— Cholesterinämie und 176.
— Gaswechsel bei 169.
— Hypophyse und 169.
— innere Sekretion und 170.
— Kastration und 169.
— Keimdrüsen und 169.
— Myxödem und 169.
— Oxalurie und 76.
Fettsynthese 161, 162.
Fibrin, Ergüsse und 313.
Fibrinferment 201.
Fibringerinnung, Irreversibilität der 205.
Fibrinogen, Blutgerinnung und 200.
Fibrinurie 304.
— Verkalkung und 310.
Fieber 28.
— Anaphylaxie und 32, 33.
— Eiweißabbau und 33.
— Eiweißumsatz und 30, 31, 32.
— Harnsäurebildung und 88.
— Hyperglykämie und 111.
— Kochsalz- 292.
— Kreatinurie und 38.
Fischsperma, Protamine 8.
Fleisch, Wachstumssubstanz im 28.
Fleischmilchsäure in Ergüssen 315.
Fleischnahrung, Kreatininausscheidung und 38.
Fluorescenz, Photosensibilität und 235.
Formaldehyd, Chinolinbildung und 229.
— Zuckerbildung und 128.
Formoltitration, Aminosäuren und 6.
Fruktose, Osazon 104.
Fruktosurie 156.
Fumarsäure, Aminosäurenabbau und 56.
Fumarsäurebildung, Bernsteinsäurereduktion und 57.
Furfuracylsäure, Essigsäuresynthese und 194.
Fuselölbildung, Desaminierung und 44.

Gärung 105 107.
Galaktose 104.
— Bildung 108.
Galaktosurie 157.
— Leberfunktion und 248.
Galle, Fettresorption und 161.
— Löslichkeitsverhältnisse der 340.
— Oxalsäure in 76.
— Steinbildung in 312.
— Taurinbildung und 47.
— Verkalkung in 310.
Gallenblase, Cholesterinester und 175.
— Eiweißstein in 309.
— Steinbildung in 309.
Gallenfarbstoff 238.
Gallenfarbstoffe, Sputum und 318.
Gallenfarbstoffreaktion 232.
Gallenstauung, Fettabbau und 248.
Gallensteinbildung 308.
Gallensteine, Wachstum der 313.
Gallenverschluß, Darmverdauung und 339.
Gastrophiluslarven, Anämien und 222.
Gaswechsel, Blutkrankheiten und 223, 224.
— Diabetes melitus und 146.
— Pankreasdiabetes und 138.
Gelatine, Blutgerinnung und 207.
— Eiweißumsatz und 24.
— Ernährung und 23.
Gelenkrheumatismus, Urobilinogenbildung und 242.
Gerüsteiweiße 8.
Geschwülste, Eiweißzerfall und 30.
Gesetz des Minimums 22.
Gewebe, Verkalkung 310.
Gicht, Atophanwirkung 97.
— Bleivergiftung und 95.
— Fermentlähmung und 97, 98.
— Fermenttheorie der 96.
— Harnsäure und 91, 92.
— Harnsäureausscheidung und 93, 98.
— Harnsäurelöslichkeit und 93.
— Harnsedimentbildung und 95.
— Leukämie und 99.
— Niere und 94.
— Nierenfunktion und 95.
— Nucleoproteïdabbau und 96.
— Oxalurie und 76, 308.
— Gicht, Purinstoffwechsel und 88.
— Stoffwechsel und 93.
— Uratablagerung und 98, 99.
Gletscherbrand, Photosensibilität und 237.
Gliadin, Wachstum und 24.
Globin 4.
Globuline 8.
Glucose, Osazon 104.
Glucosidasen, Cerebrospinalflüssigkeit 317.
Glucosidbildung 107.
Glucoside 107.
— Blut- 91.
Glucoson 109.
Glucuronsäure, Indoxyl und 69.
Glutaminsäure 3.
— Bernsteinsäurebildung und 43.
Glutin 8.
Glyceride 159.
Glycerin, Fettbildung aus 159.
— Zuckerbildung und 128, 129.
Glycerinaldehyd, Zuckerbildung und 120.
Glycerinsäure, Zuckerbildung und 129.
Glycinamid, Biuretreaktion und 6.
Glycylglycin, Synthese 6.

Glykämie s. Blutzucker.
Glykogen 108.
— Zuckerbildung und 129.
Glykogenbildung 120, 248.
Glykogenbildung, Aldehyde und 128.
— Alkohole und 128.
— Eiweiß und 124.
— Leber und 109.
— Nervensystem und 110.
— Phosphorvergiftung und 109.
— Zucker und 109.
Glykogenolyse 112, 113.
— Splanchnicusreizung und 145.
Glykogenschwund, Chloroformvergiftung und 254.
— Fettinfiltration und 166.
— Fettleber und 165.
— Milchsäurebildung und 117.
— Phosphorvergiftung und 253.
Glykokoll 2.
— Eiweißbedarf und 24.
— Methylierung des 41.
— Oxalsäurebildung und 75.
— Zuckerbildung und 126.
Glykokollsynthese 23.
Glykolaldehyd, Zuckerbildung und 128.
Glykolyse 113, 115, 116.
— Milchsäurebildung und 117.
— Muskelarbeit und 113.
— Pankreas und 116.
Glykoproteide 9.
Glykosamin, Zuckerbildung und 125, 126.
Glykosurie 132.
— Adrenalin 143.
— Bilanz 140, 156.
— Ecksche Fistel und 252.
— Epithelkörperchen und 145.
— Hypophyse und 155.
— Körpertemperatur und 110.
— Kohlenoxydvergiftung und 111.
— Leber und 248, 249.
— Leberatrophie und 254.
— Myxödem und 65.
— Nebenniere und 155.
— Pankreas und 136, 137.
— Phlorrhizin 132.
— Poliomyelitis und 111.
— psychische 111, 264.
— Reiz 140, 141.
— Schilddrüse und 145, 155.
— Schwangerschaft und 135.
Glykuronsäure, Nachweis 157.
Glykuronsäurebildung, Zuckerstoffwechsel und 123, 124.
Glykuronsäurepaarung, Leber und 255.
Glyoxalase 107.
Gmelinsche Reaktion 232.
— — Hämatoidin und 232.
— — Hämatoporphyrin und 233.
Gorgonin, Jodverbindung in 63.
Gravidität s. Schwangerschaft.
Guanin 78.
Guanylsäure, Verdauung 84.

Hämatin 225.
— Chromogen und 58.
— Eisen in 230.
Hämatinsäure 226.
Hämatoidin 232.
— Gmelinsche Reaktion und 232.
Hämatoidinbildung, Bilirubin und 247.
Hämatome, Oxydasen und 232, 233.
Hämatoporphyrin 233.
— Gmelinsche Reaktion und 233.
— Harn 234.
— photodynamische Wirkung 237.
— Photosensibilisierung und 235.
Hämin 225, 226.
— Eisen und 230.
— Konstitution 227.
— Porphyrinbildung und 238.
Hämochromatose 233.
Hämochromogen 227.
— Eisengehalt 230.
— Sauerstoffbindung und 229.
— Synthese 229.
Hämocyanin, Kupfer und 230.
Hämoglobin 9.
— Chemie 225.
— Eisen im 230.
— Eisenfunktion im 230.
— Eiweißkomponente des 4.
— Sauerstoffbindung und 229.
Hämoglobinabbau 234.
Hämoglobinbildung, Eisenreduktion und 232.
Hämoglobinsynthese, Eisen und 216 bis 218.
— embryonale 217.
Hämoglobinurie, Harnwinde und 214.
— Infektionskrankheiten und 211.
— Kälte 211.
— Lordose und 215.
— Lues und 213.
— Marsch- 214.
— Milz und 213.
— Nieren und 213.
— paroxysmale 210, 211, 212.
— Schwangerschaft und 211.
— Texasfieber und 214.
— vasomotorische Störungen und 212.
— Vergiftung und 211.
Hämokonien 196.
Hämolyse 208.
— Anämien und 209.
— Chinin und 213, 214.
— Darmgifte und 221.
— Krebskachexie und 329.
— Malaria und 214.
— Niere und 215.
— Nitrobenzolvergiftung und 209.

Hämolyse, Ölsäure 220.
— Ölsäurecholesterinester 220, 221.
— Schwarzwasserfieber und 213.
— Toluylendiamin 221.
Hämolysin, Kälte 211, 213.
— Pankreas 339.
Hämophilie 206.
— Blutgerinnung und 200, 207.
— Kalksalze und 207.
— Purpura variolosa und 207.
Hämopyrrol 226.
Hämopyrrolcarbonsäure 226.
Hämosiderinablagerung 247.
Hämosiderosis 218, 233.
Haferkur 34, 153.
— Diabetes melitus und 154.
Harn, Acetessigsäure im 188.
— Acidose und 186.
— Aldehydreaktion und 241.
— Alkapton im 50.
— Allantoin im 86.
— Aminosäuren im 48.
— Bence-Jonesscher Eiweißkörper im 71.
— Brenzkatechin im 50.
— Butyrobetaln im 253.
— Cadaverin im 48.
— Cammidgesche Reaktion 339.
— Cholesterin im 174.
— Chondroitinschwefelsäure im 73, 302.
— Chondroitinschwefelsäureprobe 306.
— Diastasenachweis im 338.
— Diazoreaktion 81, 253.
— Eiterreaktion im 83.
— Eiweiß 299, 301.
— Eiweißsteine 309.
— Gefrierpunktsbestimmung 268.
— Hämatoporphyrin im 234.
— Indigorot und 70.
— Indolessigsäure im 70.
— Indoxylschwefelsäure im 69.
— Kalkausfällung im 308.
— Kolloide 306—308.
— Kolloidstickstoff im 330.
— Konzentration 255.
— Kreatin im 38.
— Kreatinin im 38.
— Kynurensäure im 229.
— Lactose im 156.
— Lävulose im 156.
— Leucin im 48.
— Lysin im 48.
— Mercaptursäuren im 48.
— Niederschlagsbildung im 307.
— Nitrite im 70.
— Nubekula 302, 305, 306.
— Nucleinsäure im 83.
— Nucleoalbumin 302.
— Oxalate im 308.
— Oxalatsedimente im 95.
— Oxalsäure im 75, 76.
Harn, Pentose im 158.
— Phosphatniederschläge im 308.
— Porphyrine im 234, 241.
— Purinquote 90.
— Putrescin im 48.
— Rhodanausscheidung 330.
— Säureausscheidung 182.
— Schutzkolloide im 307.
— Sedimentbildung 308, 312.
— Sedimente 307.
— Skatol im 70.
— spezifisches Gewicht 277.
— Steinbildung im 312.
— Stickstoffausscheidung und 280.
— Tryptophan im 48.
— Tyrosin im 48.
— Uratniederschläge im 308.
— Urobilin im 239, 241.
— Zylinder im 305.
Harnkolloide 95.
Harnreaktion, Magensaft und 323.
— Niederschlagsbildung und 308.
Harnsäure, Blut 90.
— Dissoziation 92.
— in Ergüssen 315.
— fermentative Bildung 86.
— Löslichkeit 92.
— Nucleoproteidstoffwechsel und 89.
— Tautomerie der 92.
Harnsäurebildung, Tierkörper und 87.
Harnsäureinfarkt 312.
Harnsäuresalze, Dissoziation 93.
— Löslichkeit 92.
Harnsäuresynthese 89, 91.
— Hypoxanthin und 90.
— Leber und 89.
Harnsediment, Gicht und 95.
Harnstoff, Ionengleichgewicht und 185.
Harnstoffbildung 36, 37.
— Leber und 37.
— Pflanzen und 37.
Harnstoffsynthese, Leber und 247.
Harnwinde schwarze, Hämoglobinurie und 214.
Harnzylinder 304.
Hautpigment, Bildung 60.
— Dopaoxydase und 61.
— Oxydasen und 232.
Hefe, Wachstumssubstanz in 28.
Hefegärung 105.
— Aminosäurenabbau und 43.
— Bernsteinsäurebildung und 43.
— Hexosediphosphorsäure und 81.
Hefenucleinsäure, Konstitution 83.
— Verdauung 85.
Heptylsäure, Zuckerbildung und 128.
Herz, Glykolyse und 116.
HeterocyclischeVerbindungen, Synthese der 229.
Hexosediphosphorsäure, Milchzuckerbildung und 117.

Hexosediphosphorsäureester, Gärung und 106.
Hexosen, Gärung 105.
Hexosephosphorsäure 81.
Histamin s. Imidazolyläthylamin.
Histidin 4.
— Aminbildung und 252.
Histone 8, 74.
Höhenklima, Blutbildung und 209.
Homogentisinsäure, Acetessigsäurebildung und 57.
— Alkaptonurie und 51.
Homogentisinsäurebildung 53, 54, 55.
— Chinole und 54.
Hormone, Glykogenolyse und 112, 113.
— Nahrungs- 16, 28.
Hunger 28, 29.
— Acetonkörperausscheidung und 189.
— Alkaptonurie und 51.
— Eiweißabbau und 19.
— Eiweißzerfall und 30, 38.
— Glykogen und 29.
— Kreatinurie und 38.
— Pankreasdiabetes und 139.
— Stoffwechsel und 29.
— Wachstumssubstanz und 28.
Hydrämie, Kolloide und 295.
Hydrochinonessigsäure s. Homogentisinsäure.
Hydroea aestivalis, photodynamische Stoffe und 237.
— — Photosensibilität und 235.
Hyperglykämie 110.
— Asphyxie und 111.
— Dyspnoe und 111.
— Fieber und 111, 112.
— Kohlenoxydvergiftung und 111.
— Leberfunktion und 111.
— Nephritis und 112.
— Nervenreizung und 111.
— Nierenexstirpation und 112.
Hyperthyreoidismus 66.
Hypoglykämie, Addisonsche Krankheit und 112.
Hypophyse, Diabetes insipidus und 263, 265, 266.
— — melitus und 145.
— Diurese und 265.
— Dystrophia adiposogenitalis und 265.
— Fettsucht und 169.
— Glykosurie und 155.
— Nierensekretion und 265.
Hypophysenextrakt, Kohlehydratstoffwechsel und 145.
Hypophysenpräparate, Amine der 44.
— Diurese und 265.
Hyposthenurie 275.
Hypoxanthin 79.
— Harnsäuresynthese und 90.
Hysterie, Anurie und 264.
Ikterus 243.
— acholurischer 244.
— Ammoniakausscheidung und 247.
— hämolytischer 242.
— Hämosiderinablagerung und 247.
— Harnsäurebildung und 88.
— Lipämie und 248.
— Oxalurie und 76.
— Pankreassupersekretion 339.
— pleiochromer 242, 244.
— Urobilinurie und 241.
— Zuckertoleranz und 248.
Icterus catarrhalis 247.
— — Lävulosurie und 248.
— neonatorum, Genese 244.
Imidazolyläthylamin 44.
— Bildung 252.
— Darm und 45.
— Parathyreoidea und 45.
— toxische Wirkung 45.
Immunität, Eiweißzerfall und 32.
Inanition s. Hunger.
Indicatoren, Aciditätsmessung und 180.
Indigorot, Harn und 70.
Indol, Darmfäulnis und 68.
— Eiweißfäulnis und 340.
— Karzinom und 68.
— Melanine und 59.
— Sputum 318.
— toxische Wirkung 68, 69, 342.
Indoläthylamin 44.
Indolbildung, Pflanzen und 68.
Indolessigsäure, Harn und 70.
Indolring, Bildung des 67.
Indoxylschwefelsäure, Harn und 69.
— Nachweis 69.
Infektionsfieber 33.
Infektionskrankheiten, Eiweißzerfall und 30.
— Urobilinogenbildung und 242.
Innere Sekretion, Amine und 45.
— — Fettsucht und 170.
— — Nierenfunktion und 265.
— — Wachstumssubstanz und 28.
— — Zuckerstoffwechsel und 142.
— — s. a. Hormone.
Inosinsäure 81.
Inulin 108.
— Diabetes melitus und 153.
Invertase 108.
— Blut und 108.
— in Cerebrospinalflüssigkeit 317.
Ionenacidität 180.
Ionengleichgewicht 183.
Isobuttersäure, Zuckerbildung und 128.
Isobutylalkohol, Zuckerbildung und 128.
Isocapronsäure, Zuckerbildung und 128.
Isochinolin 228.
Isoleucin 2.

Jodeiweißkörper 62, 63, 64.
Jodgorgosäure 63.
Jodthyreoglobulin 63.
— Bildung 64.
— Kretinismus und 64.
— Myxödem und 64.
— Stoffwechsel und 64.
— Verdauung des 11.
Jodtryptophan 63.
Jodzahl, Fette und 162.

Kältehämolysin 211, 213.
Käsereifung 164, 165.
Kalkausscheidung, Acidose und 186.
Kalkspeicherung 310.
Karzinom, Autolyse und 328.
— Diagnose 328.
— Indolbildung und 68.
Kastration, Fettsucht und 169.
Katalasen, Cerebrospinalflüssigkeit in 317.
Keimdrüsen, Fettsucht und 169.
Kephalin, Chemie des 171.
Keratin 8.
Kernprobe, Pankreas und 337.
— Pankreaserkrankungen und 85.
Ketosäuren, Aminosäurensynthese und 53.
— Desaminierung und 42.
Ketosen 100, 101.
Kleie, Wachstumssubstanz in 28.
Knochen, Verkalkungsprozeß 310.
Knorpel, Chondroitinschwefelsäure in 73.
Körpertemperatur, Blutzucker und 111.
Kohlehydrate antiketogene Wirkung 195.
— Eiweißstoffwechsel und 131.
— Eiweißsynthese und 19, 35.
Kohlehydratstoffwechsel 100.
— Fett und 129, 130.
— Schilddrüse und 145.
Kohlenoxydvergiftung, Hyperglykämie und 111.
Kohlensäure, Blutreaktion und 184, 185.
Kollagen 8.
Kolloide, Blutgerinnung und 203.
— Harn 306, 307, 308.
— hydrophile 256.
— Nierensekretion und 261, 262.
— Nucleinsäuren und 83.
— Oberflächenwirkung und 309.
— Schutz 306, 307, 312.
— Steinbildung und 309, 312.
— Verkalkung und 311.
Kolloidschutz 98.
Kolloidurie 306.
Komplement, Eiweißzerfall und 32.
Konkrementbildung 98.
Konkremente, Kolloidschutz und 98.
Kotporphyrin 238.
Kreatin, Eiweißstoffwechsel und 14.
— Harn 38.
— Konstitution 38.
— Muskel 38, 39.
— Oxalsäurebildung und 75.
Kreatininausscheidung, Ernährung und 38.
Kreatinbildung 41.
— Betaïn und 41.
— Cholin und 41.
— Eiweißabbau und 40.
— Leberfunktion und 247.
— Methylierung und 40.
— Muskeltonus und 39, 40.
Kreatinin, Harn 38.
— Konstitution 38.
— Phosphorvergiftung und 253.
Kreatininämie 40.
Kreatininbildung, Leber und 39.
Kreatinstoffwechsel 39, 40.
Kreatinurie, Acidose 38.
— Basedowsche Krankheit und 38.
— Diabetes melitus und 38.
— Fieber und 38.
— Hunger und 38.
— Lactation und 38.
— Leberfunktion und 248.
— Menstruation und 38.
— Phlorrhizin und 38.
— Schwangerschaft und 38.
Krebskachexie, Autolyse und 329.
Kresol, Sputum 318.
Kretinismus, Jodthyreoglobulin und 64.
Krieg, Eiweißbedarf und 18.
— Volksernährung und 18.
Kriegsernährung 17.
Kriegskost, Anpassung an 168.
Kropf, Thyreoglobulin und 64.
Kuhmilch, Wachstumssubstanz in 25.
Kupfer, Hämocyanin und 230.
Kynurensäure, Harn und 229.
Kyrine 8.

Laccase 59.
Lactacidogen, Milchsäurebildung und 117.
— Muskelarbeit und 119.
Lactase 108.
Lactation, Kreatinurie und 38.
Lactose, Vorkommen 108.
Lactosurie 156.
— Schwangerschaft und 157.
Längenwachstum, Eiweißbedarf und 18.
Lävulose, Diabetes melitus und 153.
Lävulose, Glykogenbildung aus 109.
— Nachweis 156.
Lävulosurie 155.
— alimentäre 248.
— Glykogenbildung aus 109.
— Ecksche Fistel und 252.
— Leber und 155.

Lävulosurie, Phosphorvergiftung und 253.
Leber, Acetessigsäurebildung und 57.
— Ätherschwefelsäurebildung in 255.
— Aminosäurenabbau und 247.
— Blutgerinnung und 207.
— Diastase in 108, 112.
— Ecksche Fistel und 249.
— Eisenreduktion in 232.
— Eisenstoffwechsel und 217.
— Eiweißabbau und 252.
— Eiweißansatz und 34.
— Eiweißstoffwechsel und 247, 250.
— entgiftende Wirkung der 342.
— Fettinfiltration der 164.
— Fettspeicherung in 131.
— Fettstoffwechsel und 252.
— Fibrinogenbildung und 200.
— Funktionsprüfung 254, 255.
— Glykogenbildung und 109.
— Glykogenolyse und 135.
— Glykolyse der 116.
— Glykuronsäurepaarung 255.
— Glykosurie und 248, 249.
— Hämosiderosis und 218.
— Harnsäuresynthese und 89.
— Harnstoffbildung und 37.
— Harnstoffsynthese und 247.
— Kreatininbildung und 39, 247.
— Lävulosurie und 155.
— Oxalsäurebildung und 76.
— Pankreasdiabetes und 137, 138, 140.
— Urobilinbildung und 242.
— Urobilinogenbildung und 242.
Leberatrophie, akute gelbe 254.
— Aminosäuren und 254.
— Autolyse und 254.
— Eiweißzerfall und 30.
— Oxymandelsäure und 254.
Leberexstirpation 248.
Leberfunktion 241—255.
— Arsenvergiftung und 254.
— Chloroformvergiftung und 254.
— Choledochusverschluß und 246.
— Ecksche Fistel und 252.
— Glykogenbildung 248.
— Hyperglykämie und 111.
— Kreatinurie und 248.
— Lävulosurie und 248.
— Phosphorvergiftung und 253.
— Störungen der 246.
Leberkarzinom, Kreatinurie und 248.
Leberkrankheiten, Cholesterinämie und 176.
Lebertran, Wachstumssubstanz im 26.
Leberverfettung, Phosphorvergiftung und 253.
Lecithin, Chemie des 171.
— Nährwert des 173.
Leichenwachsbildung 163, 165.
Leim, Ernährung und 11.
Leim, Oxalsäurebildung und 75, 76.
Leucin 2.
— Acetonkörperbildung und 194.
— Harn 48.
— Zuckerbildung und 127, 129.
Leukämie, Eiweißstoffwechsel und 224.
— Eiweißzerfall und 30.
— Gaswechsel und 223.
— Gicht und 99.
— Harnsäureausscheidung und 88.
— Oxalurie und 76.
— Uricämie und 93.
Leukozyten, Harnsäurebildung und 87, 88.
Liebermannsche Cholestolreaktion 176.
Lipämie 196.
— cholämische 248.
— Fettmobilisierung und 197.
— Phosphorvergiftung und 253.
Lipase 160, 161.
— Cerebrospinalflüssigkeit in 317.
— Fettlager und 170.
— Sputum 319.
Lipoide 170.
— Acidose und 196.
— Cobrahämolysin und 171.
— Fermentreaktionen und 171.
— Narkose und 170.
— Nucleïoproteïde und 82.
— Sputum 319.
— Verdauung der 173.
— Wachstumssubstanz und 26, 172.
— Zellpermeabilität und 170.
Lipoidlöslichkeit, Osmose und 294.
Lipoidsynthese 172.
Lipom 169.
— Lipasen im 170.
Lösungen, Theorie der 177.
Lordose, Hämoglobinurie und 215.
Lues, Hämoglobinurie und 213.
— Leberatrophie und 254.
— Polyurie und 265.
Lungen, Verkalkung 311.
Lungengangrän, Eiweißabbau und 318.
— Sputumfermente und 319.
Lungentuberkulose, Oxalurie und 76.
Lupus, Photosensibilität und 237.
Lymphbildung 293.
— Sekretionstheorie 293, 294.
Lysin 3.
— Aminbildung und 252.
— Cadaverinbildung aus 49.
— Diaminbildung aus 48.
— Harn und 48.
— Wachstum und 24.
— Zuckerbildung und 126.

Magen, Belegzellenfunktion 321.
— Eiweißfäulnis im 331.
— Eiweißverdauung 323—326.
— Gärungsvorgänge im 330.

Magen, Pepsinwirkung 325.
— Salzsäurebildung im 319, 321.
— Selbstverdauung 331.
— Verkalkung im 311.
Magenacidität, Harn und 323.
Magenfunktion, Achylie und 326.
— Desmoidprobe 326.
— Prüfung der 320.
Magengeschwür, Acidität und 335.
— Genese 331.
Magenkarzinom, Bence-Jonesscher Eiweißkörper und 71.
— Diagnose 328.
— Differentialdiagnose 328, 329, 333.
— Meiostagminreaktion 330.
— Milchsäurenachweis und 331.
— Pepsin und 326.
— Salzsäuredefizit und 327.
Magensaft, Aciditätsbestimmung 324.
— Aciditätsregulierung 334.
— Chondroitinschwefelsäure und 322.
— Eiweißkörper im 322.
— Eiweißverdauung und 325.
— Fettsäuren im 329.
— Hämolysine im 329.
— Lecithin im 322.
— Milchsäure im 331.
— Nucleïnsäure im 322.
— Salzsäurefunktion 323.
— Supersekretion 332, 333.
— Wasserstoffionenkonzentration 323.
Magensekretion 325.
— Achylie und 333.
— Acidität und 332.
— Chloride und 320.
— Fette und 334.
— Oberflächenaktivität und 321.
— psychische 321, 325.
Magenverdauung, Bindegewebsprobe 326.
Mais, Pellagra und 236.
Malaria, Hämolyse und 214.
Malonsäure, Zuckerbildung und 129.
Maltose 108.
Mandelsäure, Bildung 53.
Mannose 104.
Marschhämoglobinurie 214.
Massenwirkungsgesetz 179.
Mastkur 34.
Meiostagminreaktion, Magenkarzinom und 330.
Melaninbildung 60.
— Addisonsche Krankheit und 60.
— Basedowsche Krankheit und 60.
— Benzolring und 59.
— Indolring und 59.
— Nebennieren und 61.
— Pellagra und 60.
— Sklerodermie und 60.
— Suprarenin und 60.
— Syringomyelie und 60.
Melaninbildung, Tabes und 60.
Melanine, Bildung der 58.
— Zentralnervensystem und 60.
Melanoidine 59.
Melanoidinsäuren 59.
Melanurie, Indol und 59.
Meningitis, Cerebrospinalflüssigkeit und 317.
Menstruation, Kreatinurie und 38.
Mercaptursäuren, Cystinabbau und 48.
— Essigsäuresynthese und 194.
Mesobilirubinogen 240.
Mesoporphyrin 233.
— photodynamische Wirkung 237.
Methämoglobin 230.
Methämoglobinämie 232.
Methämoglobinbildung 231.
Methylglyoxal, Gärung und 107.
— Zuckerbildung und 128.
Methylierung, Tierkörper und 40, 41.
Milch, Wachstumssubstanz in 25, 28.
Milchfettbildung 165.
Milchsäure, Acetessigsäurebildung und 195.
— Aminosäurensynthese und 35.
— Muskelkontraktion und 118.
— Oxydation der 119.
— Zuckerbildung und 128, 129.
Milchsäureabbau, Zuckerstoffwechsel und 120.
Milchsäureausscheidung, Phosphorvergiftung und 253.
Milchsäurebildung, Glykogenschwund und 118.
— Glykolyse und 117.
— Muskelarbeit und 119.
— Totenstarre und 118.
Milchzucker 108.
Milchzuckerbildung 156.
Millonsche Reaktion 4.
Minimum, Gesetz des 22.
Milz, Blutregeneration und 209.
— Eisenstoffwechsel und 217, 218.
— Erythrozytenresistenz und 210.
— Hämoglobinurie und 213.
— Hämosiderosis und 218.
— Harnsäurebildung und 87.
— innere Sekretion und 209.
Milzexstirpation, Biermersche Anämie und 210.
— Splenomegalie und 210.
Möller-Barlowsche Krankheit s. Barlowsche Krankheit.
Molekulargewicht, Osmotischer Druck und 177, 178.
Molischs Reaktion 5.
Mononatriumphosphat, Ionengleichgewicht und 183, 184.
Mononatriumurat, Löslichkeit 92, 93.
Monosaccharide, Chemie der 100.
Monosen 101.

Mucin, Harn 302.
— Sputum 318.
— Zusammensetzung 318.
Muconsäureausscheidung, Benzolfütterung und 55.
Muconsäurebildung, Brenzkatechin und 57.
Muskel, Eiweißspeicherung und 34.
— Glykolyse im 116.
— Kreatin im 38.
— Milchsäurebildung im 117.
— Zuckerabbau im 82, 117.
Muskelarbeit, Blutzucker und 152, 153.
— Glykolyse und 113.
— Harnsäurebildung und 88.
— Milchsäurebildung und 119.
— Oxydation und 119.
— Pankreasdiabetes und 138.
— Phosphorsäureausscheidung und 117.
— Sauerstoffverbrauch und 119.
— Zuckerstoffwechsel und 122.
Muskelfunktion, Kreatin und 39.
Muskelkontraktion, Kohlehydratabbau und 118.
— Milchsäure und 118.
— Quellung und 118.
Muskeltonus, Energieumsatz und 39, 40.
— Kreatin und 39, 40.
Mutterkorn 44.
— Oxyphenyläthylamin im 53.
Myelomatose, Bence-Jonesscher Eiweißkörper und 71.
Myxödem, Fettsucht und 169.
— Jodthyreoglobulin und 64.
— Nierensekretion und 265.
— Stoffwechsel und 65.
— Zuckertoleranz und 65.

Nahrungsbedarf 166.
— Anpassung an 168.
Nahrungshormone 16, 24, 25, 153.
— Lipoide und 172.
— s. a. Wachstumssubstanz.
Nahrungsmittel, spezifisch-dynamische Wirkung 20.
Nahrungsstoffe, akzessorische 16, 26.
Narkose, Lipoide und 170.
Narkotica, Adsorption und 321.
Nebenniere, Amine der 44.
— Blutdruck und 144.
— Glykosurie und 143, 155.
— Pigment und 60, 61.
— Sympathikus und 145.
— Zuckerstich und 143.
— s. a. Suprarenin.
Neosin 251.
Nephritis, Blutdrucksteigerung und 286.
— Gicht und 95.
— Hyperglykämie und 112.
— Hyposthenurie und 275.
— Kolloidurie und 306.
Nephritis, Nierenfunktion und 95.
— Ödem und 287, 298.
— Reststickstoff und 279, 280, 281.
— Uricämie und 93, 94.
— Urobilinurie und 242.
— Zylinderbildung und 305.
Nervensubstanz, Cholesterin in 174.
Neurasthenie, Oxalurie und 308.
Neutralitätspunkt 181.
Niere, Albuminurie und 300, 301.
— Bilirubinausscheidung und 245.
— Blutreaktion und 182.
— Blutzucker und 112, 132.
— Diabetes und 135.
— Eiweißfällung in 305.
— Gallenfarbstoffausscheidung und 244.
— Gaswechsel der 256.
— Gicht und 94.
— Glykolyse der 116.
— Hämoglobinurie und 213.
— Hämolyse und 215.
— Hämosiderosis und 218.
— Hypophyse und 265.
— Kolloiddurchlässigkeit der 306.
— Konzentrationsarbeit 256, 266.
— Nervensystem und 264.
— Pankreasdiabetes und 138.
— Phlorrhizin und 133—135.
— Polyurie und 264.
— Salzstich und 264.
— Schutzkolloid in 306.
— Sphärolithbildung in 307.
— Splanchnikusdurchschneidung und 264.
— Urobilinurie und 242.
— Vagus und 264.
— Vagusreizung und 265.
— Verkalkung in 311.
— Zuckerstich und 264.
Nierenarbeit 255.
— Diabetes und 263.
— Nierenvolumen und 258.
— Sauerstoffverbrauch und 257.
— Wasserausscheidung 273.
Nierenerkrankungen, Kochsalz und 291.
— Kochsalzausscheidung und 275.
— Konzentrationsarbeit 274.
— Nykturie und 275.
— Retention und 270.
— Wasserausscheidung und 271.
Nierenfunktion 256.
— Atophan und 95.
— Blutdrucksteigerung und 285.
— Diabetes insipidus und 95.
— Gicht und 95.
— Gleichgewichtsbilanz 271.
— Harnstoffretention und 279.
— Hyposthenurie und 275.
— Kochsalz und 292.
— Kochsalzkonzentration 271.
— Konzentrationsarbeit 270, 271.

Nierenfunktion, Ödeme und 270, 287.
— Phlorrhizin und 95.
— Phosphaturie und 95.
— Reststickstoff und 279.
— Schilddrüse und 290.
Nierenfunktionsprüfung 271, 272, 277.
— Bilanzbestimmung 278.
— Jodprobe 271, 272.
— Konzentrationsversuch 276.
— Stickstoffretention und 280.
— Wasserversuch 275.
— Zweistundenversuch 272.
Nierengicht, Bleivergiftung und 95.
Niereninsuffizienz 274.
— Urämie und 285.
Nierenkrankheiten, Cholesterinämie und 176.
Nierensekretion 95, 293.
— Blutdruck und 258.
— Diurese und 260, 265.
— Farbstoffausscheidung und 258, 259.
— Filtrationstheorie 256, 257, 258.
— Granulabildung und 261.
— Harnbildung und 257.
— Hypophyse und 265.
— innere Sekretion und 265.
— Kolloide und 261, 262.
— Konzentrationsarbeit 257, 260, 266, 267.
— — und 262.
— Nervensystem und 263, 265.
— osmotische Arbeit und 257.
— Rückresorptionstheorie 260.
— Schilddrüse und 265.
— Sklerodermie und 265.
— Sphärolithen und 259.
— Splanchnikus und 265.
— Theorien der 257, 260—262.
— Vagus und 265.
— Vitalfärbung und 259.
Nierenverfettung, Cholesterinester und 175.
Nitrite, Harn und 70.
Nitrobenzolvergiftung, Hämolyse und 209.
Nucleasen 85.
— Blut und 91.
Nucleïn 77.
Nucleïnsäure, Blut 91.
— Fermente und 85.
— Hydrolyse 80.
— Kohlehydrate in 79.
— Kolloidchemie der 83.
— Konstitution 79, 81, 82.
— Magensaft 322.
— physikalische Chemie 83.
— Verdauung 84, 85.
Nucleïnsäureabbau 85.
Nucleïnsäurebildung, Tierkörper und 84.
Nucleïnstoffwechsel 87.
— Fermente und 84.
Nucleoalbumine 8.
— Harn 302.
Nucleoproteïde 9.
— Abbau der 77, 78, 84.
— Lipoide und 82.
— Pentosen in 79.
— sympathikotrope Wirkung 90.
— Verdauung 84.
— Zusammensetzung 77.
Nucleoside, Blut 91.
Nykturie 275.

Obstipation, Tryptophanbildung und 68.
Ochronose 58.
Oberflächenwirkung 309.
Ödem, Entstehung des 287.
— Fischers Theorie 289, 295, 296.
— Gefäßschädigung und 297.
— Kochsalz und 291.
— Natriumionen und 292, 293.
— Nephritis und 298.
— Nierenfunktion und 287.
— Osmose und 292.
— Quellung und 296.
— Schilddrüsensubstanz und 295.
— Wasserretention und 288, 289.
Ödembildung 270.
Ölsäure, Hämolyse und 220.
Ölsäurecholesterinester, Anämien und 220.
— Hämolyse und 220, 221.
Östrin, Anämie 222, 223.
— perniziöse Anämie und 222.
Organextrakte, Blutgerinnung und 203.
Ornithin 3.
— Diaminbildung aus 49.
Orthophosphorsäure 79.
Osazon 103.
Osmose, Lipoidlöslichkeit und 294.
— Lymphbildung und 294.
Osmotischer Druck 177.
— Elektrolyten und 178.
Osteohämochromatose 234.
— Photosensibilität und 235.
Osteomalazie, Bence-Jonesscher Eiweißkörper und 71.
Osteomyelitis, Leberatrophie und 254.
Osteoporose, Kalkausscheidung und 186.
Oxalate, Sputum 318.
Oxalatsedimente, Harn und 95.
Oxalsäure, Eiweißstoffwechsel und 75.
— endogene 76.
— Galle und 76.
— Harnausscheidung 75, 76.
— Oxydierbarkeit der 74, 75.
— Sputum und 77.
Oxalsäurebildung 74, 75.
— Aspergillose und 77.
— Leim und 76.
— Glykokoll und 75.
— Kreatin und 75.

Oxalurie 76, 308.
— Diabetes melitus und 76.
— Fettsucht und 76.
— Gicht und 76.
— Leukämie und 76.
— Lungentuberkulose und 76.
— Pneumonie und 76.
— Typhus abdominalis und 76.
Oxybuttersäure, Acidose und 188, 189.
— Aminosäurenabbau und 57.
— Ausscheidung der 192.
Oxydasen in Cerebrospinalflüssigkeit 317.
— Hautpigment und 61.
— Pigmentbildung und 59, 232.
Oxydation, biochemische 113, 114.
Oxyhämoglobin 230.
Oxymandelsäure, Leberatrophie und 254.
Oxyphenylalanin, Ausscheidung 55.
Oxyphenyläthylamin 44.
— Bildung 52.
— Tintenfisch 60.
— Tyrosinase und 60.
Oxyphenylmilchsäure, Phosphorvergiftung und 42, 253.
Oxyphenylpropionsäure, Desaminierung und 53.
Oxypurine, Oxydasen und 86.

Palmitinsäure 159.
Pankreas, Achylia pancreatica und 337.
— Bronzediabetes und 233.
— Cammidgesche Reaktion und 339.
— Fettinfiltration und 164, 165.
— Glykolyse und 116.
— innere Sekretion 339.
— Supersekretion 339.
Pankreasdiabetes 136, 137, 139, 155.
— Glykolyse und 116.
— Hunger und 139.
— Leber und 137, 138, 140.
— Muskelarbeit und 138.
— Niere und 138.
— respiratorischer Quotient und 138.
— Zuckerüberproduktion und 139.
Pankreaserkarnkungen, Kernprobe und 85.
Pankreasfunktion, Harndiastase und 338.
— Purinstoffwechsel und 89.
— Secretin und 336.
Pankreasfunktionsprüfung 336, 337, 338.
— Kernprobe 337.
Pankreaslipase 160, 161.
— Galle und 340.
Pankreasnekrose 339.
Pankreassaft 336.
— Diastase im 108.
Pankreassekret, Hämolysin im 339.
Pankreastrypsin, Polypeptide und 10.
Parabansäure, Purinabbau und 78.
Parathyreoidea, Imidazolyläthylamin und 45.
Paroxysmale Hämoglobinurie 210, 211, 212.
Pellagra, Mais und 236.
— Melaninbildung und 60.
— photodynamische Stoffe und 236, 237.
Pemphigus-Exsudat, Cholesterin im 317.
Pentamethylendiamin 252.
— Sputum 318.
— s. a. Cadaverin.
Pentosen, Nucleïnsäuren und 79.
Pentosurie 157, 158.
Pepsin, Eiweißverdauung und 9.
Pepsinsekretion 323, 326.
Pepsinwirkung, Optimum der 325.
Peptone 7, 8.
Perniziöse Anämie 219.
— — Eiweißstoffwechsel und 224.
— — Östrin und 222.
Pflanzenatmung, Phosphate und 81.
Phenolase 59.
Phenole, Eiweißfäulnis und 340.
— Pigmentbildung und 59.
— Sputum 318.
Phenyläthylamin 44.
Phenylalanin 4.
— Acetonkörperbildung und 194.
— Alkaptonurie und 52.
— Bildung 35.
— Desaminierung 53.
Phenylaminoessigsäure, Ketosäuren und 53.
Phenylbrenztraubensäure, Alkaptonsäure und 53.
Phenylglyoxylsäure, Bildung 53.
Phenylhydrazinreaktion 103.
Phlorrhizin 107, 132, 133.
— Kreatinurie und 38.
— Leberverfettung und 165.
— Nierenfunktion und 95.
Phlorrhizinglykosurie 132, 133, 134.
Phonopyrrolcarbonsäure 226.
Phosphate, Ionengleichgewicht und 183.
Phosphatese 106.
Phosphatide 170.
— Chemie der 171.
Phosphatidsynthese 172, 173.
Phosphaturie 308.
— Biokolloide und 309.
— Nierenfunktion und 95.
Phosphorsäureausscheidung und 117.
Phosphorvergiftung, Blutgerinnung und 200.
— Butyrobetaïn und 253.
— Desaminierung und 42.
— Diazoreaktion und 253.
— Eiweißzerfall und 30, 31.
— Fettinfiltration und 164.

Phosphorvergiftung, Glykogenbildung und 109.
— Glykogenschwund und 253.
— Kreatininbildung und 253.
— Kreatinurie und 248.
— Lävulosurie und 253.
— Leberfunktion und 253, 254.
— Leberverfettung und 253.
— Lipämie und 253.
— Methylierung und 40.
— Nucleïnstoffwechsel und 88.
— Stickstoffwechsel und 253.
Photochemische Synthesen 120, 121.
Photosensibilität 235.
— Buchweizenexanthem und 237.
— Pellagra und 236.
Pigmentbildung, Haut- 60.
— Oxydasen und 59.
— Phenolgruppe und 59.
— Tyrosinasen und 60.
Pigmente, Aminosäurenchromogene und 58.
— s. a. Melanin.
Piqûre s. Zuckerstich.
Pituitrin, Diabetes insipidus und 269.
Plasmagerinnung 202, 204.
Plasmozym 201.
Pneumonie, Hyperglykämie und 111.
— Oxalurie und 76.
— Sputum-Eiweiß und 318.
— Sputumfermente und 319.
— Uricämie und 93.
Poliomyelitis, Cerebrospinalflüssigkeit und 317.
— Glykosurie und 111.
Polydipsie 266.
— Diabetes insipidus und 269.
Polyneuritis, Reisnahrung und 27, 28.
Polypeptide, Eiweißabbau und 7.
Polysaccharide 107, 108.
Polyurie 275.
— Angst- 264.
— Diabetes melitus und 154.
— Lues und 265.
— Tumoren und 265.
— Vagusreizung und 264.
— Zuckerstich 264.
Porphyrin, Kot 237.
— Leukoverbindungen 241.
— Photosensibilität und 235.
Porphyrinbildung, Hämin und 238.
Porphyrine, Harn 234.
Porphyrinogen 233.
Porphyrinurie 234, 237.
— familiäre 234.
— paroxysmale 234.
Präcipitinreaktion 9.
Prolin 3, 228.
Propionsäure, Zuckerbildung und 128.
Propylalkohol, Zuckerbildung und 128.
Propylenglykol, Zuckerbildung und 128.
Protamine 8.
— Aminosäurengehalt 8.
Proteasen in Cerebrospinalflüssigkeit 317.
— in Ergüssen 315.
— Sputum 319.
Proteïde 9.
Proteïne 8.
— Desaminierung der 12.
— s. a. Eiweißkörper.
Protoplasma, Zustandsänderung des 72.
Ptomaïne 44, 251.
— Sputum 318.
Purin, Diazoreaktion und 80.
— Konstitution 78.
Purinausscheidung, Verdauung und 88.
Purinbasen 78.
— Blut 91.
— Diazoreaktion 80.
Purindesamidasen 86.
Purinstoffwechsel 84, 88, 90.
— Allantoinbildung und 87.
— Atophan und 97.
— Gicht und 94.
— Harnsäure und 86.
— Harnstoffbildung und 87.
— Pankreas und 89.
Purinsynthese, Tierkörper und 84.
Purpura variolosa, Hämophilie und 207.
Putrescin, Harn und 48.
Pyridin 228.
Pyrimidinbasen 79.
Pyrrole 227, 228, 240.
— Aldehydreaktionen 5, 240.
— Leukoprodukte der 240, 241.
— Melanine und 59.
Pyrrolidin 4.

Quellung, Muskelkontraktion und 118.
— Ödem und 296.

Rachitis, Verkalkung und 311.
Reis, Polyneuritis und 27, 28.
Reststickstoff, Blut 281, 285.
— Nierenfunktion und 279.
Reststickstoff, Urämie und 282.
Retinitis albuminurica, Cholesterinester und 175.
Rhodanausscheidung, Krebsdiagnose und 330.
Riba 11.
Rohrzucker 108.
— parenterale Zufuhr 108.

Säuren, Dissoziation der 179, 180.
Säurenausscheidung 182.
Salicin 107.
Salzsäurebildung, Chemie der 319.
Salzsäuredefizit, Magen und 327.
Salzsäurenachweis 324.
Salzstich 264.

Salzstoffwechsel, Gewebe und 291.
Saponine 107.
Scharlach, Urobilinogenbildung und 242.
Schilddrüse, Blutdruck und 66.
— Eiweißzerfall und 30, 65.
— Funktion 64.
— Glykosurie und 145, 155.
— Jodeiweißkörper der 62.
— Nierenfunktion und 290.
— Nierensekretion und 265.
Schilddrüsensubstanz, entgiftende Wirkung 66.
— Ödem und 295.
Schimmelpilze, Desaminierung und 43.
Schutzkolloide, Blut 311.
— Harn 307.
— Niere und 306.
— Steinbildung und 312.
Schwangerschaft, Cholesterinämie und 176.
— Glykosurie und 135.
— Hämoglobinurie und 211.
— Kreatinurie und 38.
Schwarzwasserfieber, Hämoglobinurie und 213.
Schwefel, Eiweißkörper und 2.
— Eiweißstoffwechsel und 14.
Schwefelausscheidung, Cystinabbau und 46, 47.
Schwefelbleireaktion 5.
Sekretine 342.
— Magensaft 325.
— Pankreas und 336.
Seliwanoffsche Probe 156.
Senfölglucoside 107.
Sepsis, Hyperglykämie und 111.
— Leberatrophie und 254.
Serin 2.
Skatol, Harn und 70.
— Melanine und 59.
— Sputum 318.
Skatolrot 70.
Sklerodermie, Melaninbildung und 60.
— Nierensekretion und 265.
Skorbut, Wachstumssubstanz und 27.
Somatose 11.
Speichel, Diastase im 108.
— Säureausscheidung durch 186.
Sperma, Histone 8.
— Protamine 8.
Spezifisch-dynamische Wirkung 166.
— — der Nahrung 20.
Splenomegalie, Blutbildung und 210.
— Harnsäurebildung und 88.
Spongin 63.
Sputum 313.
— Albumosen im 318.
— Charcot-Leydensche Krystalle im 318.
— Cholesterin im 319.
— Diamine im 318.
Sputum, Eiweißgehalt 318.
— Fette im 319.
— Gallenfarbstoffe im 318.
— Indol im 318.
— Kresol im 318.
— Lipasen im 319.
— Lipoide im 319.
— Mucin im 318.
— Oxalate im 318.
— Oxalsäure im 77.
— Phenol im 318.
— Proteasen im 319.
— Ptomaïne im 318.
— Reststickstoff im 318.
— Salzausscheidung und 319.
— Skatol im 318.
— Stoffumsatz und 319.
Stärke 108.
Stauungsikterus 247, 248.
Steapsin 337.
Stearinsäure 159.
Steinbildung 308.
— Cholesterin 312.
— Entzündung und 312, 313.
— Harnsäureinfarkt und 312.
— Kolloide und 313.
— Verkalkung und 312.
Sterine, Chemie der 174.
Stoffwechsel, Aminosäurensynthese 23.
— Basedowsche Krankheit und 65.
— Blutkrankheiten und 223.
— Eiweiß 12, 13, 14.
— Fieber und 33.
— Gicht und 93, 96.
— Glykokollsynthese 23.
— Hunger 29.
— Ionengleichgewicht 183.
— Jodthyreoglobulin und 64.
— Myxödem und 65.
— Phosphorvergiftung und 253.
— spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung 20.
Stoffwechselkrankheiten, Oxalurie und 76.
Strophanthin 107.
Sulfonalvergiftung, Hämatoporphyrinurie und 235.
Suprarenin 44.
— Dopaoxydase und 62.
— Konstitution 56.
— Melaninbildung und 60.
— Tyrosinase und 60.
— s. a. Adrenalin.
Sympathikus, Nebennieren und 145.
Syringomyelie, Melaninbildung 60.

Tabes dorsalis, Melaninbildung bei 60.
— — Supersekretion und 333.
Tartronsäure, Harnsäuresynthese und 89.
Taurin, Cystinabbau und 47.

Taurinbildung, Galle und 47.
Teichmannsche Krystalle 226.
Tetanus, Hyperglykämie und 111.
Tetramethylendiamin 252.
— s. a. Putrescin.
Texasfieber, Hämoglobinurie und 214.
Thrombin 201, 203.
Thrombogen 201.
Thrombokinase 201, 203.
Thrombosin 204.
Thymin 79.
Thymonucleïnsäure 81.
— Hexose in 79.
Thymus, Basedowsche Krankheit und 66.
Thyreoidea s. Schilddrüse.
Tintenfisch, Melaninbildung im 60.
— Oxyphenyläthylamin im 52.
Toluylendiamin, Hämolyse und 221.
Tophi, Gewebsnekrose und 99.
Totenstarre 72, 118.
Toxogener Eiweißzerfall 28, 30.
Transsudate 313.
— Desaminierung und 315.
— Eiweißgehalt 313.
— Fermente und 315.
— Fibringehalt der 313.
— Harnsäure und 315.
— Proteolyse und 315.
— Reststickstoff der 314.
— Serosamucin der 314.
— Urobilin und 315.
— Zuckergehalt der 314.
Traubenzucker, Dehydrierung 114, 115.
— Konstitution 104.
Triphenylmethan 241.
Trommersche Probe 102.
— Eiweißbedarf und 24.
Trypsin, Eiweißverdauung und 9, 10.
— Nucleoproteïdabbau und 84.
— Polypeptide und 10.
Trypsinogen 337.
Tryptophan 4, 228.
— Abbau 68.
— Aldehydreaktionen 5.
— Eiweißbedarf und 24.
— Harn und 48.
— Konstitution 67.
— Kynurensäureausscheidung und 229.
— Obstipation und 68.
Tryptophanreaktion 5.
Tuberkulose, Sputum 318.
Tumoren, Melanine der 58.
— Polyurie und 265.
— Tyrosinasen in 60.
Typhus abdominalis, Cholesterinämie und 176.
— — Leberatrophie 254.
— — Oxalurie und 76.
Tyrosin 4.
— Acetonkörperbildung und 194.
Tyrosin, Alkaptonurie und 52.
— Bildung 35.
— Harn und 48.
— Melaninbildung und 59.
— Oxyphenylmilchsäurebildung und 253.
— Reagens auf 4.
— Zuckerbildung und 128.
Tyrosinasen, Darmsaft und 60.
— Pigmentbildung und 59, 60.
— tierische 60.
— Tumor 60.

Ulcus pepticum, Genese 331.
— ventriculi, Magensaftacidität und 335.
Uracil 79.
Urämie 282—285.
— Blutdrucksteigerung und 286.
— Cerebrospinalflüssigkeit und 318.
— Chlorretention und 284.
— Hirnödem und 283.
— Hyperglykämie und 112.
— Reststickstoff und 282, 285.
— toxische Entstehung 284, 287.
Uratablagerung 98, 99.
Urate, Löslichkeit 92, 93.
Uraturie 308.
Uricämie 93.
— Bleivergiftung und 94.
— Nephritis und 94.
— Uratablagerung und 99.
Uricasen 86, 87.
Uricolyse 87, 94.
Urobilin 239.
— in Ergüssen 315.
— Fluorescenzprobe 241.
— Harn 241.
Urobilinbestimmung 239, 240.
Urobilinbildung 241.
— Leber und 242.
Urobilinogen 239.
— enterogene Entstehung 241.
Urobilinogenbildung, Blutzerstörung und 241.
— Choledochusverschluß und 241.
— Infektionskrankheiten und 242.
— Scharlach und 242.
Urobilinreaktion 240.
Urobilinurie, Darmfäulnis und 241.
— Ikterus und 241.
— Leber und 242.
— Niere und 242.
Urochromogen, Diazoreaktion und 81.
Uroroseïn 70.
Uroroseïnreaktion 70.

Vagus, Polyurie und 264.
Vagusreizung, Hyperglykämie und 111.
Valeriansäure, Zuckerbildung und 128.
Valin 2.

Vasodilatin 45.
Verdauung, Eiweiß 9.
— Gallenabschluß und 339.
— Nucleoproteïd 84.
— Pankreas und 337.
— Purinausscheidung und 88.
— Zellkern 85.
Verdauungslipämie 196.
Verkalkung 308, 309.
— Adsorption und 310.
— Fibringerinnung und 310.
— Kolloide und 311.
— metastatische 311.
— Rachitis 311.
Veronalvergiftung, Porphyrinurie und 234.
Verseifung 160.
Vitalfärbung, Nierensekretion und 259.
Vitamine 24, 25.
— s. a. Wachstumssubstanz.
Vorratseiweiß 12, 13.

Wachstum, Eiweißbedarf und 18, 21.
— Eiweißsynthese und 24.
— Gliadin und 24.
— Lysin und 24.
Wachstumssubstanz 24, 25, 26.
— Barlowsche Krankheit und 27.
— Beri-Beri und 27.
— Diabetes melitus und 153.
— endokrine Drüsen und 28.
— Fette und 26.
— Hormonnatur der 28.
— Kleie und 28.
— Lipoide und 26, 172.
— Milch und 28.
— Skorbut und 27.
Wärmeregulation, Blutzucker und 111, 112.
— Hämolyse und 214.
Wasserhaushalt, Gewebe und 291.
Wasserstoffionenkonzentration 180.

Xanthin 79.
Xanthome Cholesterinester und 175.
Xanthoproteïnreaktion 4.

Zeïn, Eiweißumsatz und 24.
— Ernährung und 23.
Zellfett 161.
Zellkernverdauung 85.
Zellmembran, Kolloide und 294.
Zellpermeabilität, Lipoide und 170.
Zeozon, Photosensibilität und 237.
Zucker, Cerebrospinalflüssigkeit und 317.
— Eiweißsynthese und 19.
— Gärung 105, 106.
— Glykogenbildung und 109.
— optische Aktivität 104.
— Phenylhydrazinreaktion 103.
— spezifisch-dynamische Wirkung 20.
Zuckerabbau 109, 115, 117.
— Fettbildung und 163.
— Phosphorsäure und 106.
Zuckerassimilation, Leberfunktion und 248.
Zuckerbildung 120.
— Aldehyde 128.
— Alkohole und 128.
— Aminosäuren und 126, 128.
— Eiweiß und 121—126, 133, 134.
— Fett und 129, 130, 131.
— Glykosamin und 125, 126.
— Hormone und 112.
— respiratorischer Quotient und 131.
Zuckerreaktionen 101.
Zuckerresorption, Darm und 109.
Zuckerstich 143, 144.
— Nebennieren und 143.
— Polyurie und 264.
Zuckerstoffwechsel 100, 120.
— Acetessigsäurebildung und 135.
— Aldehyde und 120, 121.
— Glucosidsynthese und 142.
— Glykuronsäure und 123.
— innere Sekretion und 142.
— intermediärer 119, 121.
— Milchsäureabbau und 120.
— Muskelarbeit und 122.
— Nervensystem und 142.
Zuckerverbrennung 114.
Zylindrurie 304.
— Eiweißgerinnung und 305, 306.

Druck der Königl. Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.





